

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(51) 国際特許分類6 C07D 219/14, 219/06, 401/12, 405/06, 405/12, A61K 31/645, 31/44, 31/47	A1	(11) 国際公開番号  WO97/12872  (43) 国際公開日  1997年4月10日(10.04.97)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平7/257944 1995年10月4日(04.10.95) 特願平7/301570 1995年11月20日(20.11.95) 特願平7/317867 1995年12月6日(06.12.95) 特願平7/317868 1995年12月6日(06.12.95) 特願平8/1339 1996年1月9日(09.01.96) 特願平8/1340 1996年1月9日(09.01.96) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 宮本光明(MIYAMOTO, Mitsuaki)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市上高津1610-10 Ibaraki, (JP) 吉内達也(YOSHIUCHI, Tatsuya)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市吾妻3-7-9 シャトレー川中401 Ibaraki, (JP) 佐藤圭三(SATO, Keizo)(JP/JP) 〒300-12 茨城県牛久市神谷2-8-2 Ibaraki, (JP) 戒能真人(KAINO, Makoto)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市稲荷前9-7 つくばね第2寮409 Ibaraki, (JP) 高島義弘(TAKASHIMA, Yoshihiro)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園203 Ibaraki, (JP)	PCT/JP96/02880 1996年10月3日(03.10.96)  JP JP JP JP JP JP  JP  JP JP JP JP JP JP  JP	

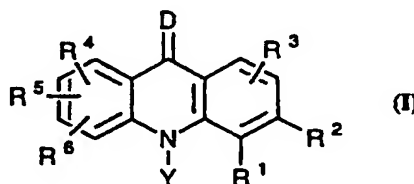
(54) Title: ACRIDONE COMPOUNDS

(54) 発明の名称 アクリドン系化合物

## (57) Abstract

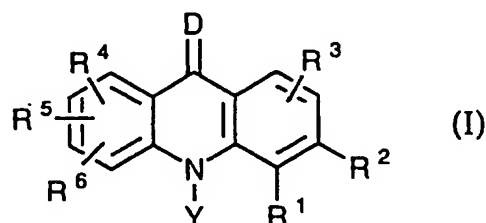
Novel acridone compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof efficacious in the prevention and treatment of diseases in which chemical transmitters (histamine, leukotriene, etc.) participate, typified by asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria, hay fever, digestive tract allergy, food allergy, etc., wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  and  $R^6$  are the same or different and each represents hydrogen, hydroxy, halogeno, lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy, etc.; Y represents  $-(CH_2)_t-(B)_m-(CH_2)_n-Z$  [wherein m is 0 or 1; t and n represent each an integer of from 0 to 6;

B represents lower alkylene, optionally substituted arylene, etc.; and Z represents cyano, optionally protected carboxy, acyl or  $-NR^7R^8$  (wherein  $R^7$  and  $R^8$  are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyalkyl, etc.); and D represents oxygen or sulfur.



(57) 要約

式(I)で表される新規アクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩は、ヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質が関与する疾患、具体的には、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、枯草熱、消化管アレルギー、食品アレルギー等、の予防、治療に有効である：



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基等を、Yは、式： $-(CH_2)_t-(B)_m-(CH_2)_n-Z$ （式中、mは、0または1の数を、t及びnは、それぞれ、0から6までの整数を、Bは、低級アルキレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基等を、そしてZは、シアノ基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、アシル基、式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基等を意味する。〕で示される基等を意味する。〕で示される基を、そしてDは、酸素原子または硫黄原子を意味する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャード
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	UA	ウクライナ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		

## 明細書

### アクリドン系化合物

#### 発明の背景

##### 発明の分野

本発明は、新規なアクリドン系化合物に関する。更に詳しくは、I g E レセプター $\gamma$ 鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合阻害作用が有効な疾患の予防、治療薬として有用な、新規なアクリドン系化合物に関する。

##### 関連技術の記述

ヒトの気管支喘息やアトピー性疾患は、複雑に絡み合った様々の生体反応の結果として現れる。そのような疾患の多くは、抗原抗体反応がトリガーとなって肥満細胞や好塩基球から遊離される種々の化学伝達物質が、気管支筋や肺血管などの平滑筋を収縮したり、末梢血管の透過性を亢進させることにより、生体に障害を引き起こすことに起因して生じると考えられている。

肥満細胞や好塩基球から遊離される化学伝達物質の例として、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン及びTNFが知られてる。これらのうち、ヒスタミンは、ヒトのアレルギー性鼻炎や蕁麻疹の発症との関連において、最も重要な化学伝達物質であることは、よく知られている。また、ロイコトリエンには、ロイコトリエンB<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>及びD<sub>4</sub>等があり、それらの喘息発作との関連が注目されてきた。

従来における、アレルギー性疾患の発症の予防、またはその症状の軽減もしくは除去のための薬剤の開発においては、上記化学伝達物質の産生及び／または遊離の抑制、あるいは化学伝達物質の作用への拮抗が、その目的とされてきた。

そのような観点で開発された薬剤の代表例としては、1969年以来販売され

ているクロモグリク酸ナトリウム（商品名：インタール）が挙げられる。

しかしながら、インタール（商品名）に代表される従来の抗アレルギー剤は、化学伝達物質遊離抑制濃度に関し、インビトロとインビボの間に解離がみられるのみならず、患者によってその薬剤の感受性差が大きい。さらに、それらは、作用機序の点で不明な部分が多い。

アレルギー性疾患に深く関わりを持つ肥満細胞及び好塩基球は、その細胞膜上に、IgE抗体に対する高親和性受容体、FcεRI、を持つ。この受容体にIgE抗体が結合し、かつ、その抗体がそれに対応する多価抗原とクロスリンクすると、細胞内のシグナル伝達機構が活性化される。細胞内シグナル伝達機構の活性化により、ヒスタミンの遊離あるいはロイコトリエン類やプロスタグランジン類などのプロスタノイドの生成、遊離が生じ、それがいわゆるアレルギー症状の発現へと結びついていくと考えられている。また、産生されたTNFや、インターロイキン類などのサイトカインは、他の細胞との相互作用を介して、アレルギー性疾患の慢性化などに関与していると考えられている。

## 発明の開示

### 発明の概要

本発明の目的は、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、枯草熱、消化管アレルギー、食品アレルギーなどのアレルギー性疾患の予防または治療薬として有効な、新規なアクリドン系化合物及びその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

本発明の他の目的は、そのアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む医薬を提供することにある。

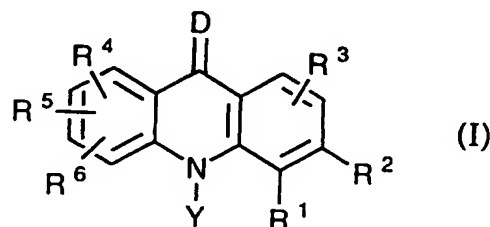
本発明のさらに他の目的は、そのアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩と、製剤用担体からなる医薬組成物を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、そのアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩を用いた、アレルギー性疾患の予防、治療方法を提供することにある。

本発明者らは、アレルギー性疾患の予防、治療薬の開発にあたり、肥満細胞や好塩基球からの化学伝達物質の遊離機構中の、細胞内シグナル伝達機構活性化の初期段階に位置する、非受容体タイプの72 kDaのタイロシンキナーゼの活性化に着目した。このタイロシンキナーゼは、I g Eレセプターγ鎖上の、リン酸化されたタイロシンを含むタイロシン活性化モチーフ (TAM) 領域と結合することにより、活性化されることが知られている。この結合を阻害することにより、72 kDa のタイロシンキナーゼの活性化を阻害すれば、I g E抗体依存性の肥満細胞及び好塩基球の細胞内シグナル伝達機構の活性化、ひいては上記化学伝達物質の遊離を、阻害することができる。

本発明者らは、このような観点で、新規化合物を探索した。即ち、タイロシンキナーゼの、I g Eレセプターγ鎖のTAM領域への結合を阻害する化合物を探索した。その結果、発明者らは、下記式(I)で表されるアクリドン系化合物及びその薬理的に許容される塩が、そのような作用を示すことを見出した。本発明は、この知見を基に完成された。

すなわち、本発明第一の態様は、式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩に関する：



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、アシル基、アシルアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、式： $-S(O)_p-R^9$ （式中、 $R^9$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、そして $p$ は、0～2の整数を意味する。）で示される基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基、置換基を有していてもよいカルバモイルアルキル基、置換基を有していてもよいスルファモイルアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、シアノアルキル基、アシルアルキル基、アシルアミノアルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシアルケニル基、アルコキシアルケニル基、保護基を有していてもよいカルボキシアルケニル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルケニル基、シアノアルケニル基、アシルアルケニル基、アシルアミノアルケニル基、低級アルキニル基、ヒドロキシアルキニル基、アルコキシアルキニル基、保護基を有していてもよいカルボキシアルキニル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキニル基、シアノアルキニル基、アシルアルキニル基、式： $-W-S(O)_q-R^{10}$ （式中、 $R^{10}$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、 $W$ は、アルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を、そして $q$ は、0～2の整数を意味する。）で示される基、アシルアミノアルキニル基、ヒドロキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、保護基を有していてもよいカルボキシアルコキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルコキシ基、シアノアルコキシ基、アシルアルコキシ基、アシルアミノアルコキシ基、または式：

$-V-S(O)_r-R^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、 $r$ は、0～2の整数を、そして $V$ は、アルキレンオキシ基を意味する。)で示される基を意味する。

あるいは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの互いに隣り合う二つの置換基が一緒になって、それらが結合している炭素原子と共に、環を形成してもよく、その環は、環構成原子として、さらに、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれた少なくとも一の原子を有していてもよく、また置換基を有していてもよい。

$Y$ は、式： $-(CH_2)_t-(B)_m-(CH_2)_n-Z$  (式中、 $m$ は、0または1の数を、 $t$ 及び $n$ は、それぞれ、0から6までの整数を、 $B$ は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、低級アルキニレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基または置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基を、そして $Z$ は、シアノ基、保護基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アシル基、アシルアルキル基または式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルコキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルコキシ基、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノアルキル基、式： $-S(O)_s-(X)_u-R^{12}$  (式中、 $R^{12}$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、 $X$ は、アルキレン基を、 $s$



は、0～2の整数を、そしてuは0または1の数を意味する。)で示される基、アミノアルキル基、シアノアルキル基、アシルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基またはN位が低級アルキル基で置換されていてもよいアミジノ基を意味する。あるいは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環を形成してもよく、その環は、環構成要素として、さらに、窒素原子、硫黄原子、酸素原子及び式： $\text{>NR}^9$  (式中、 $R^9$ は、水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を意味する。)で示される基からなる群から選ばれた少なくとも一種を有していてもよく、また置換基を有していてもよい。)で示される基を意味する。}で示される基を意味する。

Dは、酸素原子または硫黄原子を意味する。

但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子であり、Yが、式： $-(CH_2)_t-Z$  (式中、tは、1～6の整数であり、かつZは、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、無置換のアリール基、無置換のアリールアルキル基、無置換のヘテロアリール基または無置換のヘテロアリールアルキル基であるか、あるいは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、員数が5または6である環を形成しており、かつその環内には、環構成原子として、さらに、酸素原子もしくは硫黄原子、または式： $\text{>NR}^9$  (式中、 $R^9$ は、前記定義の通りである。)で示される基を有する。]で示される基である。}で示される基であり、かつDが、酸素原子である場合を除く。

これらのアクリドン系化合物及びその薬理学的に許容される塩のうち、式(I)で表され、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が、互いに同一または相異な

り、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子であり、Yが、式： $-(CH_2)_t-Z$ （式中、 $t$ は、1～6の整数であり、かつZは、式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基であるか、あるいは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、員数が5または6である環を形成しており、かつその環内に、環構成原子として、さらに、酸素原子もしくは硫黄原子、または式： $\bigg\rangle NR^9$ （式中、 $R^9$ は、前記定義の通りである。）で示される基を有していてもよい。〕で示される基である。〕で示される基であり、かつDが、酸素原子である化合物及びその薬理学的に許容される塩以外のものが、一群を形成する。

本発明第一の態様のアクリドン系化合物及びその薬理学的に許容される塩の好ましい例は、次の通りである：

- 1) 式(1)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、互いに同一または相異なり、それぞれ、低級アルキル基を意味するか、あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成しており、その環は、さらに、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれた少なくとも一の原子を有していてもよく、置換基を有していてもよい、であり、かつ、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、Y及びDは、前記定義の通りであるもの、
- 2) 式(1)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であるか、あるいは、それらのうちの一方がメチル基であり、且つ他方が低級アルキル基であり、かつ、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、Y及びDは、前記定義の通りであるもの、
- 3) 式(1)で表され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びYは、前記定義の

通りであり、Dは酸素原子であるもの、

4) 式(1)で表され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びYは、前記定義の通りであり、Dは硫黄原子であるもの、

5) 式(1)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びDが、前記定義の通りであり、かつYが、式： $-(CH_2)_t-Z$  (式中、 $t$ は、1～3の整数であり、かつZは、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前記定義の通りである。] で示される基である。) で示される基であるもの、

6) 式(1)で表され、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの少なくとも一つが、保護基を有していてもよいカルボキシル基、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基、保護基を有していてもよいカルボキシアルケニル基または保護基を有していてもよいカルボキシアルキニル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y及びDと、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの0、一つまたは二つは、前記定義の通りであるもの、

7) 式(1)で表され、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの少なくとも一つが、保護基を有していてもよいカルボキシル基または保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Y及びDと、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの0、一つまたは二つは、前記定義の通りであるもの、

8) 式(1)で表され、Yが、式： $-(CH_2)_t-(B)_m-(CH_2)_n-Z$  (式中、B、m、n及び $t$ は、前記定義の通りであり、そしてZは、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ 及び $R^8$ のうちの一方は、水酸基を有していてもよいアリアルアルキル基であり、かつ他方は前記定義の通りである。] で示される基である。) で示される基であり、かつ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びDは、前記定義の通りであるもの、

9) 式(1)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び

$R^6$  のうちの少なくとも一つが、保護基を有していてもよいカルボキシ基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、かつ、 $R^3$ 、 $Y$ 及び $D$ と、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの0、一つ、または二つは、前記定義の通りであるもの、

10) 式(I)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^4$ が、保護基を有していてもよいカルボキシ基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、かつ、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y$ 及び $D$ は、前記定義の通りであるもの、

11) 式(I)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^4$ が、保護基を有していてもよいカルボキシ基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $D$ は、前記定義の通りであり、かつ、 $Y$ が、式： $-(CH_2)_t-Z$  [式中、 $t$ は、2または3の数であり、そして $Z$ は、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ は、水素原子またはメチル基であり、かつ $R^8$ は、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基である。] で示される基である。] で示される基であるもの、

12) 式(I)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^4$ が、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、 $Y$ が、式： $-(CH_2)_3-Z$  [式中、 $Z$ は、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ は、水素原子またはメチル基であり、かつ $R^8$ は、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基である。] で示される基である。] で示される基であり、かつ、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $D$ は、前記定義の通りであるもの、及び

13) 式(I)で表され、 $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^3$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が、それぞれ水素原子であり、 $R^4$ が、保護基を有していてもよく、また置換

基を有していてもよいカルボキシメチル基であり、Yが、式： $-(CH_2)_3-Z$   
{式中、Zは、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$  は、水素原子またはメチル基であり、かつ $R^8$  は、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基である。] で示される基である。} で示される基であり、かつ、Dは前記定義の通りであるもの。

本発明第二の態様は、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩をその有効成分として含む、I g Eレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDa のタイロシンキナーゼとの結合の阻害剤に関する。

本発明第三の態様は、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩をその有効成分として含む、I g Eレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDa のタイロシンキナーゼとの結合に対する阻害作用が有効な疾患の予防、治療剤に関する。

本発明第四の態様は、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩をその有効成分として含む、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防、治療剤に関する。

本発明第五の態様は、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩をその有効成分として含む、アレルギー性疾患の予防、治療剤に関する。

本発明第六の態様は、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩をその有効成分として含む、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、枯草熱、消化管アレルギー、食品アレルギーまたは喘息の予防、治療剤に関する。

本発明第七の態様は、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防または治療に有効な量の、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理的に許容される塩と、製剤用担体からなる医薬組成物に関する。

本発明第八の態様は、その予防または治療に有効な量の、上記式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を、患者に投与することからなる、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防、治療方法に関する。

以下に、本発明を詳細に説明する。

#### 発明の詳細な説明

式(I)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が含まれる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖あるいは分岐のアルキル基を意味する。その例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、及び1-メチル-2-エチルプロピル基を挙げることができる。これらアルキル基中の水素原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子1～3個で置換されていてもよい。即ち、トリフルオロメチル基や1, 1, 1-トリフロロエチル基なども、式(I)における低級アルキル基に包含される。

Bの定義に見られる低級アルキレン基とは、炭素数1～6の直鎖あるいは分岐のアルキレン基を意味する。その例としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、プロピレン基、ブチレン基及びエチルメチレン基を挙げることができる。これらアルキレン基中の水素原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子1～3個で置換されていてもよい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる低級アルケニル基とは、炭素数2～6の直鎖あるいは分岐のアルケニル基、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、を意味する。これらアルケニル基中の水素原子が、1～3個のハロゲン原子で置換されたものも、本発明における低級アルケニル基に包含される。

Bの定義に見られる低級アルケニレン基とは、炭素数2～6の直鎖あるいは分岐のアルケニレン基を意味する。その例としては、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、1-メチルビニレン基、1-メチルプロペニレン基、2-メチルプロペニレン基、1-メチルペンテニレン基、3-メチルペンテニレン基、1-エチルビニレン基、1-エチルプロペニレン基、1-エチルブテニレン基及び3-エチルブテニレン基を挙げることができる。これらアルケニレン基中の水素原子が、1～3個のハロゲン原子で置換されたものも、本発明における低級アルケニレン基に包含される。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる低級アルキニル基とは、炭素数2～6の直鎖あるいは分岐のアルキニル基、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、を意味する。これらアルキニル基中の水素原子が、1～3個のハロゲン原子で置換されたものも、本発明における低級アルキニル基に包含される。

Bの定義に見られる低級アルキニレン基とは、炭素数2～6の直鎖あるいは分岐のアルキニレン基を意味する。その例としては、エチニレン基、1-プロピニレン基、1-ブチニレン基、1-ペンチニレン基、1-ヘキシニレン基、2-ブチニレン基、2-ペンチニレン基、1-メチルエチニレン基、3-メチル-1-

プロピニレン基及び3-メチル-1-ブチニレン基を挙げることができる。これらアルケニレン基中の水素原子が、1～3個のハロゲン原子で置換されたものも、本発明における低級アルキニレン基に包含される。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ の定義にみられるシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基などの、炭素数3～8のものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられるシクロアルキルアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、上記シクロアルキル基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる低級アルコキシ基とは、炭素数1～6の直鎖あるいは分岐のアルコキシ基を意味する。例を挙げれば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロピルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロピルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロピルオキシ基をあげることができる。これらのアルコキシ基中の水素原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子1～3個で置換されていてもよい。即ち、モノフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基なども、式(1)における低級アルコキシ基に包含される。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるシクロアルキルオキシ基とは、酸素原子に、炭素数3～8のシクロアルキル基が結合しているものを意味する。その例としては、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロ



ペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基及びシクロオクチルオキシ基が挙げられる。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられるアミノアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子にアミノ基が結合しているものを意味する。その例としては、アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、1-アミノブチル基、2-アミノブチル基、3-アミノブチル基、2-アミノメチルプロピル基、1-アミノメチルプロピル基を挙げることができる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びZの定義にみられるアシル基とは、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導される基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基などの脂肪族不飽和カルボン酸から誘導される基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、ヒドロアトロポイル基、アトロポイル基、シンナモイル基などの炭素環式カルボン酸から誘導される基、フロイル基、テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基などの複素環式カルボン酸から誘導される基、グリコロイル基、ラクトイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、バニロイル基、ピペロニコイル基、ガロイル基などのヒドロキシカルボン酸若しくはアルコキシカルボン酸から誘導される基、または、各種アミノ酸から誘導される基を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びZの定義にみられるアシルアルキル基とは、上記定義の低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、上記定義のアシル基が結合しているものを意味する。その例として、アセチルメチル基、プロピオニルメチル基、ベンゾイルエチル基、ナフトイルプロピル基、シンナモイルプロピル基、サリチロイルブチル基、ニコチノイルペンチル基、グリセロイルヘキシル基などを挙げることができる。アシルアルキル基は、もちろん、これらに

限定されるものではない。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアルケニル基とは、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に、アシル基が結合しているものを意味する。その例として、ベンゾイル-1-エチレニル基、2-ニコチノイル-2-プロピレニル基を挙げることができるが、アシルアルケニル基がこれらに限定されないことはいうまでもない。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアルキニル基とは、上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に、アシル基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられるヒドロキシアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、水酸基が結合したものを意味する。その例として、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げることができる。ヒドロキシアルキル基は、もちろん、これらに限定されるものではない。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ の定義にみられるヒドロキシアルケニル基とは、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に、水酸基が結合したものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ の定義にみられるヒドロキシアルキニル基とは、上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に、水酸基が結合したものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられるアルコキシアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、上記低級アルコキシ基が結合したものを意味する。その例として、メトキシメチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、2-エトキシプロピル基が挙げられるが、アルコキシ

アルキル基は、これらに限定されない。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアルコキシアルケニル基とは、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に、上記低級アルコキシ基が結合したものを意味する。その例として、メトキシエチレニル基、エトキシプロピレニル基が挙げられるが、アルコキシアルケニル基は、これに限定されることはない。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアルコキシアルキニル基とは、上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に、上記低級アルコキシ基が結合したものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるシアノアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、シアノ基が結合しているものを意味する。具体的には、それは、シアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基等を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるシアノアルケニル基とは、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に、シアノ基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられるシアノアルキニル基とは、上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に、シアノ基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるヒドロキシアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に、水酸基が結合しているものを意味する。具体的には、ヒドロキシメトキシ基、1-ヒドロキシエトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、1-ヒドロキシプロポキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基等を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアルコキシアルコキシ基と

は、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に、上記低級アルコキシ基が結合しているものを意味する。具体的には、メトキシメトキシ基、1-メトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、エトキシメトキシ基、1-エトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、1-メトキシプロポキシ基、2-メトキシプロポキシ基等を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるシアノアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に、シアノ基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に、上記アシル基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアミノ基、及び $R^7$ 及び $R^8$ の定義に見られる置換基を有していてもよいアシルアミノ基において、アシルとは、上記アシル基と同様の意味を有する。また、アシルアミノ基とは、アミノ基の窒素原子に、上記アシル基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアミノアルキル基、及び $R^7$ 及び $R^8$ の定義に見られる置換基を有していてもよいアシルアミノアルキル基中のアシルアミノアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、上記アシルアミノ基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアミノアルケニル基とは、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に、上記アシルアミノ基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアミノアルキニル基とは、上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に、上記アシルアミノ基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられるアシルアミノアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に、上記アシルアミノ基が結合しているものを意味する。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基において、アリール基とは、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基などを意味する。また、Bの定義にみられる置換基を有していてもよいアリーレン基において、アリーレン基とは、フェニレン基、ナフチレン基やアントラセニレン基などを意味する。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、上記アリール基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは、炭素原子に加え、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも一種を1～4個含んでいる、単環または縮合環から誘導される一価の基を意味する。その例として、チエニル基、フリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、フトラジリル基、キノキサリル基、ナフチリジリル基、キナゾリル基、アクリジニル基、イミダゾピリジリル基を挙げることができる。また、Bの定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基とは、炭素原子に加え、硫黄原子、酸素原子及び窒素原子からなる群から選ばれた少なくとも一種を1～4個含んでいる、単環または縮合環から誘導される二価の基を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有して

いてもよいヘテロアリールアルキル基とは、上記ヘテロアリール基が、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルケニル基とは、上記ヘテロアリール基が、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキニル基とは、上記ヘテロアリール基が上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に結合しているものを意味する。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールオキシ基において、アリールとは、上記アリール基と同様の意味を有する。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基において、ヘテロアリールとは、上記ヘテロアリール基と同様の意味を有する。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルコキシ基とは、上記アリール基が、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルコキシ基とは、上記ヘテロアリール基が、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $Z$ の定義にみられる置換基を有していてもよいカルバモイル基とは、窒素原子上に1個または2個の置換基を有するか、または、有さないカルバモイル基を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる置換基を有していてもよいカルバモイルアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、置換基を有していてもよいカルバモイル基が結合しているものを意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる置換基を有していてもよい

スルファモイル基とは、窒素原子上に1個または2個の置換基を有するか、または、有さないスルファモイル基を意味する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる置換基を有していてもよいスルファモイルアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、置換基を有していてもよいスルファモイル基が結合しているものを意味する。

置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノアルキル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルアルキル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイルアルキル基及び、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基において、置換基とは、例えば、水酸基、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基などの低級アルキル基、ハロゲン化アルキル基、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基などの低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等のアシル基、アミノ基、ニトロ基、保護基を有していてもよいカルボキシル基、アシルアミノ基、スルホニルアミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アミノスルホニル基、シアノアルキル基、ヘテロアリール基、カルボキシアルキル基、カルボキシアルコキシ基、ヘテロアリールアルキル基、またはヘテロアリールアルコキシ基を意味する。

$R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられるN位が低級アルキル基で置換されていてもよいア

ミジノ基において、置換基である低級アルキル基の定義は、上記低級アルキル基の定義と同様である。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及びZの定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基などの低級アルキル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、フェネチル基などの、置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基、2,2,2-トリクロロエチル基、2-ヨードエチル基などのハロゲン化低級アルキル基、ピバロイルオキシメチル基、アセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、バレリルオキシメチル基、1-アセトキシエチル基、2-アセトキシエチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、パルミトイルオキシエチル基、ヘプタデカノイルオキシメチル基、1-パルミトイルオキシエチル基などの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル基、1-ブトキシカルボニルオキシエチル基、1-（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル基などの低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基などのカルボキシ低級アルキル基、3-フタリジルなどのヘテロアリール基、4-グリシロキシベンゾイルオキシメチル基などの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチル基などの（置換ジオキサレン）低級アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチル基などのシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル基などのシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基を意味する。さらに、種々の酸アミドも、本発明における保護基を有しているカルボキシル基の概念に



包含される。要するに、生体内で何らかの手段で分解されて、カルボキシル基となりうるものであれば、いかなるものも、本発明における保護基を有しているカルボキシル基の概念に包含される。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の定義にみられる保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基とは、上記低級アルキル基のいずれかの炭素原子に、カルボキシル基が結合しているものを意味する。この場合のカルボキシル基は、上記保護基を有していてもよく、またアルキル基は、カルボキシル基以外の置換基を有していてもよい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシアルコキシ基とは、上記低級アルコキシ基のいずれかの炭素原子に、保護基を有していてもよいカルボキシ基が結合しているものを意味する。この場合の保護基とは、上記保護基と同様の意味を有する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシアルケニル基とは、上記低級アルケニル基のいずれかの炭素原子に、保護基を有していてもよいカルボキシ基が結合しているものを意味する。この場合の保護基とは、上記保護基と同様の意味を有する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ の定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシアルキニル基とは、上記低級アルキニル基のいずれかの炭素原子に、保護基を有していてもよいカルボキシ基が結合しているものを意味する。この場合の保護基とは、上記保護基と同様の意味を有する。

本発明における薬理学的に許容される塩とは、例えば、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩、または、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩を意味する。

本発明のアクリドン系化合物及びその薬理学的に許容される塩は、水和物の形態であってもよい。

本発明に係る医薬、即ち上記した各種疾患の予防、治療剤、は、このような本発明のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を、その有効成分として含有する。

本発明に係る化合物を、疾患の予防または治療の目的で使用する場合には、それは、経口的に投与されても、非経口的に投与されてもよい。本発明に係る化合物は、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤（点滴用のものも含む）、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の製剤の形態で、投与され得る。

投与量は、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性などにより、著しく異なるが、それは、通常成人として1日あたり、約0.03～1000mg、好ましくは0.1～500mg、さらに好ましくは1～300mgである。通常は、その1日量を、1～数回に分けて投与する。注射剤の形態で、本発明に係る化合物を投与する場合は、通常、約1～3000 $\mu$ g/kg一体重、好ましくは約3～1000 $\mu$ g/kg一体重となる量を投与する。

本発明の化合物を製剤化する際には、通常、製剤用担体が用いられ、また、製剤化は、常法により行うことができる。

すなわち、経口投与用固形製剤を調製する場合は、主薬である本発明の化合物に、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加え、組成物とし、次いで、その組成物を、常法により、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などにする。

上記賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルコース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、

エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

着色剤は、医薬品に添加することが許可されているものであればいずれでもよい。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤は、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものであれば、いずれを用いてもよい。また、錠剤や顆粒剤に、糖衣、ゼラチン衣、その他のコーティングを、必要に応じて適宜行うことは、もちろん差し支えない。

一方、注射剤、点眼剤等は、主薬に、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し、得られた混合物を常法によって処理することにより、製造することができる。この際、必要に応じ、製剤を凍結乾燥物とすることも可能である。注射剤は、静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

上記懸濁化剤の例を挙げれば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートがある。

また、溶解補助剤の例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートを挙げるができる。

安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルが用いられ、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール

を挙げることができる。

このような製剤を含む、本発明の医薬組成物は、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防または治療に有効な量の、本発明に係るアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩と、上記の製剤用担体のうちの少なくとも一種からなる。

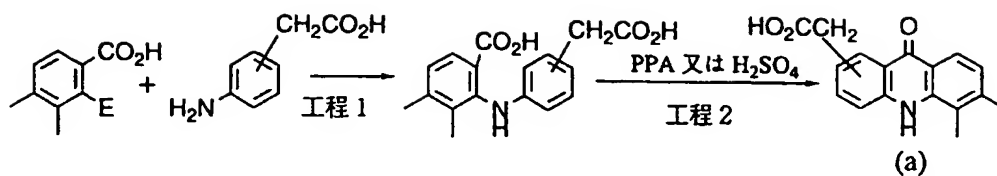
また、本発明に係る、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防、治療方法は、その疾患の予防または治療に有効な量の、本発明に係るアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩を、患者に投与することからなる。

ここで、「疾患の予防または治療に有効な量」は、疾患の具体的な種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性などに応じ、変化する。

本発明の化合物群は、一般に知られている方法を組み合わせることによって、合成することができる。以下に、本発明化合物群の主な製造方法を掲げる。

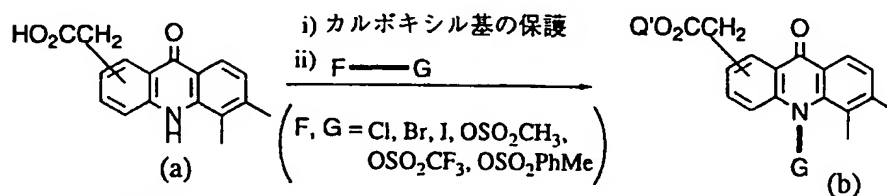
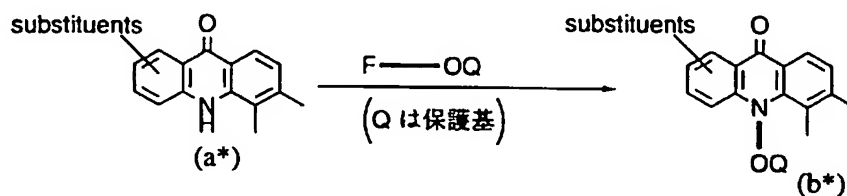
#### 製造方法 1

式 (1) で表され、Z が  $-NH_2$  である化合物は、例えば工程 1 ～ 5 により、製造することができる。

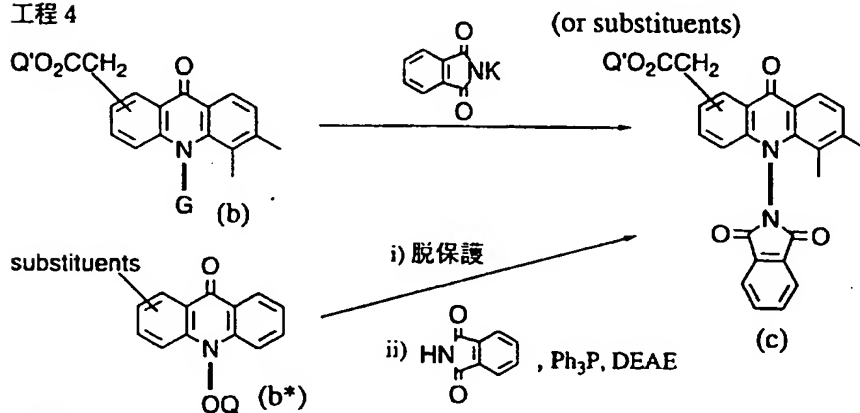


工程 3

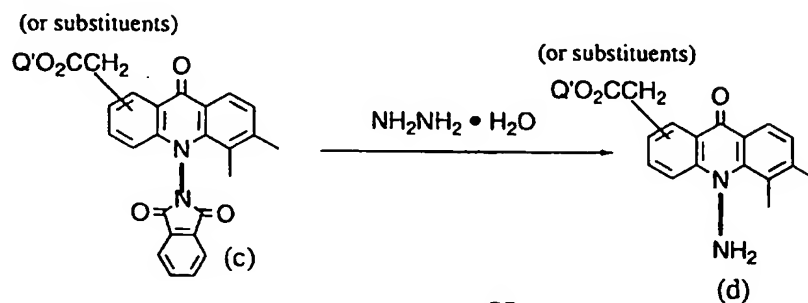
E = Cl, Br, I

カルボキシル基を含まない  
置換基を有する場合

工程 4



工程 5



## (工程 1)

この工程に必要なカルボキシジフェニルアミンは、ウルマン反応により合成することができる。具体的には、アニリン誘導体とハロゲンベンゼン誘導体の混合物を、ジメチルホルムアミドに溶解し、得られた溶液に、炭酸カリウムと触媒量の銅粉を加え、次いで、100℃以上の高温下で反応を行わせる。触媒としては、銅粉の他に、ヨウ化第一銅を用いることができ、溶媒としては、ジメチルホルムアミドの他に、アミルアルコール、ニトロベンゼンなどを用いることができる。

## (工程 2)

カルボキシジフェニルアミン誘導体からアクリドンへの環化反応は、ポリリン酸または硫酸を用い、室温から80℃の温度で行う。

## (工程 3)

この工程では、化合物(a)の窒素原子をメタル化し、次いで、得られた化合物を、両端に脱離基F、Gを有するアルキルまたはアラルキル化合物、あるいは一端に脱離基Fを有し、他端はQにより保護されたアルコール性水酸基を有するアルキルあるいはアラルキル化合物と縮合させる。メタル化には、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミドなどを用いることができる。また、反応溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン等の反応に関与しない溶媒から、適宜選択して用いる。保護基Qは、アセチル基、テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、ベンジル基などの中から、適宜選ばばよい。反応温度は、通常は、-20℃～溶媒の還流温度までである。脱離基F、Gは、ハロゲン原子、メタンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基などの中から、適宜選択できる。

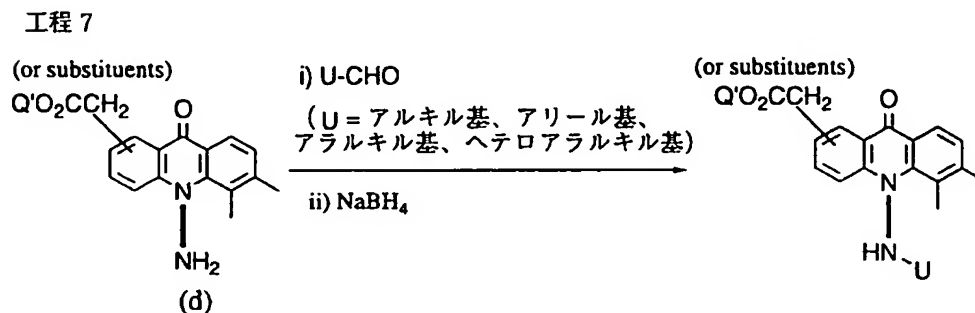
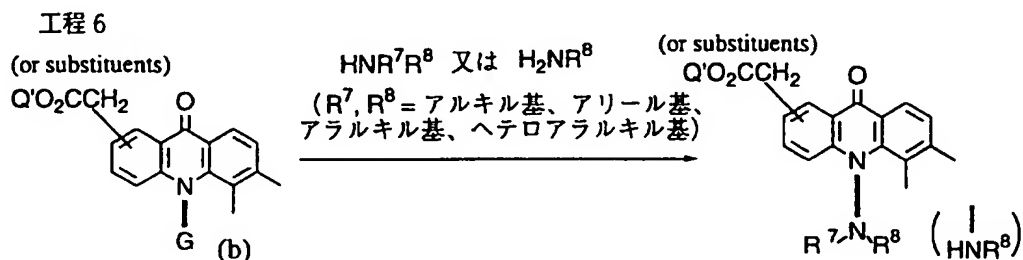
## (工程4及び5)

工程3により合成された化合物(b)に、Gabriel反応により、窒素原子を導入する。即ち、化合物(b)をフタルイミドカリウムと反応させ、付加体(c)を得る。反応は、通常、0℃～溶媒の還流温度で行われる。溶媒は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、テトラヒドロフラン、メタノールなどの、反応に関与しない溶媒の中から、適宜選択できる。

また、脱離基の代わりに、保護された水酸基を有する化合物(b\*)を用いる場合には、適切な条件下で脱保護した後、光延反応により、つまりフタルイミドとトリフェニルホスフィンを使用することにより、付加体(c)を得ることができる。得られた付加体(c)を、含水ヒドラジンで処理することにより、目的とする化合物(d)が得られる。反応温度は、0℃～溶媒の還流温度であり、溶媒としては、メタノール、エタノール、ジオキサンなどが用いられる。

製造方法2

式(1)で表され、Zが $-NR^7R^8$  (但し、 $R^7$ と $R^8$ のうちの少なくとも一方は、水素原子ではない)である化合物は、例えば以下の方法により、製造することができる。



## (工程 6)

工程 3 で合成した化合物 (b) を、1 級または 2 級アミンと、溶媒存在下または不存在下、室温から溶媒の還流温度で反応させる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの、反応に関与しない溶媒を、適宜選択して用いることができる。

## (工程 7)

工程 5 で合成した化合物 (d) を、アルデヒドと、溶媒不存在下または存在下に脱水縮合させ、シッフ塩基を合成する。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エタノールなどが使用できる。それらのうち、ベンゼン、トルエンまたはキシレンを用いた場合には、水分離装置を用いることができる。反応温度は、室温から溶媒の還流温度までである。

得られたシッフ塩基を、水素化ホウ素ナトリウムにより還元すると、アミン体が得られる。この還元反応の際に用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール、プロパノールが挙げられる。反応は、0～50℃の温度で行われる。



次に、本発明に係るアクリドン系化合物及びその薬理学的に許容される塩の有用性を説明するために、薬理実験例を掲げる。

### 薬理実験例

#### (1) ラット好塩基球性白血病細胞株 (RBL-2H3) からの各種メディエーターの遊離抑制作用

##### i) 実験方法

ラット細胞に由来するセルラインであるRBL-2H3細胞は、IgE抗体に対する特異的抗原によって、ヒスタミンやセロトニンを遊離するばかりでなく、炎症性メディエーターであるTNF $\alpha$ などのサイトカイン類及びプロスタグランジン類を産生し、遊離する。本実験系では、セロトニンを指標として、本発明化合物の各種メディエーターの遊離抑制作用を検討した。

細胞を、予め [ $^3$ H] ラベルされたセロトニンで標識すると同時にIgE抗体で感作し、次いで、その細胞を、本発明に係るアクリドン系化合物の存在下でインキュベートし、その後、特異的抗原で刺激した。この刺激によって遊離され、メディウム中に放出された [ $^3$ H] ラベルされたセロトニン量と、本発明に係るアクリドン系化合物を加えないこと以外は、上記と同様の実験を行った場合にメディウム中に放出された [ $^3$ H] ラベルされたセロトニン量から、アクリドン系化合物のセロトニン遊離抑制活性を算出した。

##### ii) 実験結果

表1及び表2に結果を示す。

表 1

化合物番号	RBL-2H3 細胞からのセロトニン遊離における IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物番号	RBL-2H3 細胞からのセロトニン遊離における IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	3	43	2
5	3	44	5
8	8	45	2
9	10	46	4
11	0.5	47	7
12	0.5	48	1
13	0.2	50	4
14	10	55	10
18	10	56	7
21	8	61	1
22	3	62	1
23	8	63	10
24	8	64	5
25	6	66	5
26	10	67	1
27	10	69	7
28	1	70	8
29	8	72	2
30	2	75	3
31	1	76	4
32	1	77	1
33	2	79	7
35	3	80	11
36	2	81	10
38	2	83	5
39	1	86	3
41	3	87	2
42	2	88	2

表 2

化合物番号	RBL-2H3 細胞からのセロトニン遊離における IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物番号	RBL-2H3 細胞からのセロトニン遊離における IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
91	8	119	4
95	10	120	8
97	10	125	10
99	10	126	10
100	10	127	5
101	3	128	1
103	3	129	8
104	5	130	10
105	5	131	10
106	10	133	2
107	6	135	2
108	5	136	10
109	3	140	4
113	8	141	1
116	3	142	1
117	10	143	1

なお、表 1 及び 2 中の化合物番号は、後記実施例中の化合物番号を示す（以下同様）。

(2) ヒト好塩基球からの各種メディエーター遊離抑制作用

i) 実験方法

ヘパリン処理した血液 20 ml に、6 % デキストラン（白血球分離用、高分子量）6 ml を加えた。得られた混合物を、よく攪拌し、次いで、37℃で30分間放置して赤血球を沈殿させた。その上層を取り出し、リン酸緩衝生理的食塩水をそれに加えた。得られた混合物を 185 g で 8 分間遠心分離して、粗精製の白血球画分を得た。この細胞（白血球画分）を低張溶血処理に供し、その後、0.1 % - BSA を含む D-PBS (+) に浮遊させた。このように調製された細胞浮遊液を、好塩基球を含む白血球画分として、実験に用いた。

予め37℃にて5分間加温しておいたこの細胞浮遊液0.4mlに、本発明に係るアクリドン系化合物を含む溶液0.05mlを加え、得られた混合物を37℃に15分間放置した。このようにして、細胞を前処置した。これに、ダニ抗原溶液0.05mlを加えて抗原抗体反応を惹起させた。その10分後に、氷冷によって抗原抗体反応を停止させた。反応停止後の混合物を、185gで10分間遠心分離した。上清を取り出し、そのヒスタミン及びペプチドロイコトリエン含量を、それぞれ酵素免疫測定キットを用いて測定した。それらの値から、アクリドン系化合物のヒスタミン及びペプチドロイコトリエンの遊離抑制活性を、それぞれ求めた。

#### ii) 実験結果

表3に結果を示す。表3中、ロイコトリエンとは、ペプチドロイコトリエンを指す。

表3

化合物番号	ヒト好塩基球からのメディエーター遊離における IC <sub>50</sub> (μM)	
	ヒスタミン	ロイコトリエン
1	30	30-100
13	10-30	3-10
28	10	3
39	10	3
101	測定せず	10-30
135	測定せず	10-30
141	30-100	3-10
143	30	10

### (3) IgEレセプターγ鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合阻害作用

#### i) 実験方法

この実験においては、肥満細胞あるいは好塩基球のIgEレセプターにおける情報伝達系を研究するための実験において、一般的に使用されているセルライン

であるRBL-2H3細胞と、(株)ペプチド研究所で合成された、ヒト型IgEレセプター $\gamma$ 鎖中の、リン酸化されたタイロシンを含むタイロシン活性化モチーフ(TAM)領域のペプチドとを使用した。

実験では、 $1 \times 10^7 \sim 5 \times 10^7$ 個の細胞を、各種プロテアーゼ阻害剤及び可溶化剤としてのNP-40を1%濃度で含有する溶液を用いて可溶化して得た細胞のlysateと、ダウンスのホモゲナイザーで細胞を破壊し、得られた混合物を50,000 rpmで1時間遠心分離して得た上清(細胞のcytosol画分として)とを使用した。細胞のlysate及びcytosolを、等張の緩衝液を用い、1mg-蛋白質/ml濃度に調整した。

このようにして調製されたlysateあるいはcytosol中に存在している、72kDaのタイロシンキナーゼのリン酸化実験は、以下のように行った。

まず、150mM NaCl、10mM KCl、20mM Tris(pH7.5)、0.6mM  $MnCl_2$ 、0.5mM EGTA、5mM NaF、1mM sodium pyrophosphate及び1mM sodium orthovanadateからなる試験用緩衝液を調製した。次いで、蛋白量で10  $\mu$ g分のlysateあるいはcytosolに、試験用緩衝液及び後記実施例に示す化合物 101を添加し、得られた混合物を30℃で3分間インキュベートした。これに、タイロシンがリン酸化されているTAM領域のペプチドを、10  $\mu$ Mとなるような量で、さらに、ATPを、50  $\mu$ Mとなるような量で添加し、得られた混合物を30℃で15分間インキュベートした。その後、即ち反応終了後、試料を10%アガロースゲルで電気泳動し、72 kDaのタイロシンキナーゼを分離した。

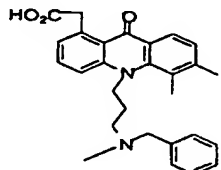
このタイロシンキナーゼの活性化の度合いは、タイロシンキナーゼ自身のタイロシン部分のリン酸化を、抗タイロシンリン酸化抗体を用いたwestern blottingで確認し、それをイメージアナライザーを用いて数値化することによって決定した。このようにして得られたリン酸化の度合いから、化合物 101のタイロシンキナーゼリン酸化抑制率を求めた。

## ii) 実験結果

実験結果を表4に示す。

この結果より、化合物 101は、I g Eレセプター $\gamma$ 鎖のTAM領域と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合を阻害する作用を有することが明らかである。

表4

化合物	化合物の濃度	抑制の強さ
101 	10 $\mu$ M	70 %

上記の如く、本発明化合物群は、I g Eレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合を阻害することにより、タイロシンキナーゼの活性化を阻害し、それにより、セロトニン、ヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質の遊離を抑制する。従って、本発明化合物群には、I g Eレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合の阻害剤としての用途がある。また、本発明化合物群は、そのような作用を示すから、I g Eレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合の阻害作用が有効な疾患や、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防、治療剤として用いることができる。さらに言えば、本発明化合物群は、セロトニン、ヒスタミン、ロイコトリエンなどの化学伝達物質の遊離に起因する疾患の予防、治療剤として用いることができる。さらに具体的には、アレルギー性疾患、例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、枯草熱、消化管アレルギー、食品アレルギーなど、の予防、治療に、本発明化合物群は有用である。

また、本発明化合物群は、毒性が低く、安全性が高いという点からも、医薬として有用であるといえる。

### 実施例

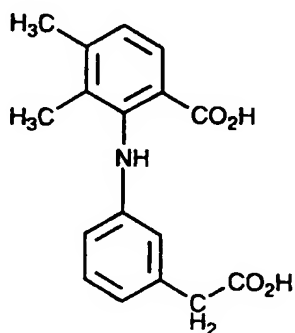
次に、本発明の理解を容易にするために実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されるわけではないことは言うまでもない。

実施例にて合成した化合物は、後記表 5 ～ 3 4 にも示す。表中の化学構造式の左下の数字は、実施例番号ではなく、合成された化合物の番号を意味する。

本発明化合物の合成に関する実施例に先立って、それらの原料化合物の合成例を、製造例として示す。

### 製造例 1

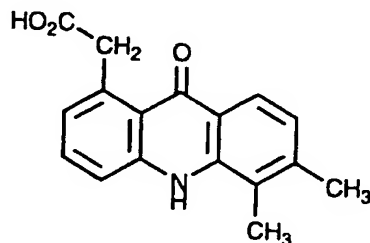
2 - (3 - カルボキシメチルフェニル) アミノ - 3, 4 - ジメチル安息香酸



3, 4 - ジメチル - 2 - ヨード安息香酸 (J. Med. Chem., Vol. 34, p. p. 217-222, 1991) 20 g、3 - アミノフェニル酢酸 10.9 g、炭酸カリウム 20 g、銅粉 500 mg を、N, N - ジメチルホルムアミド 500 ml 中に懸濁させ、得られた懸濁物を、攪拌下に 2 時間還流した。得られた混合物を、室温まで冷却し、1 規定塩酸を用いて中和し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機相を、飽和食塩水にて水洗し、次いで無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣 21g は、精製せずに次の反応に用いた。

## 製造例 2

8-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-9 (10H) アクリドン



製造例 1 で得られた 2-(3-カルボキシメチルフェニル)アミノ-3, 4-ジメチル安息香酸 5.4 g とポリリン酸 70 g の混合物を、70~80℃の温度にて、30 分間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、それに氷水を加えた。析出した黄色結晶を濾別し、水洗した。得られた結晶をジクロロメタンに懸濁させ、得られた懸濁物を、攪拌下に 30 分間還流した。その後、不溶物を濾別し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 1.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

10.31 (s, 1H), 7.92 (d, J=8, 1H), 7.82 (d, J=8, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.06 (d, J=8, 1H),  
6.97 (d, J=8, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

また、ジクロロメタンに不溶な結晶から、6-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-9 (10H) アクリドン 2.1 g を得た。

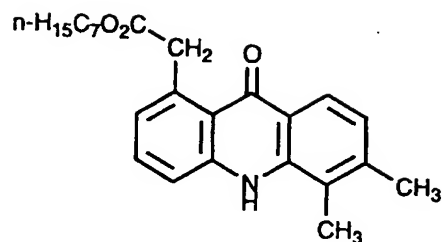
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  :

10.43 (s, 1H), 8.10 (d, J=8, 1H), 7.99 (d, J=8, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.11 (d, J=8, 1H),  
6.99 (d, J=8, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

## 製造例 3

8-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-9 (10H) アクリドン n-ヘプ  
チルエステル





8-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-9 (10H) アクリドン 5.1 g、炭酸セシウム4.5 g及び臭化n-ヘプタン3.5 gを、100 mlのジメチルスルホキシドに溶解し、得られた溶液を、60℃で20分間攪拌した。その溶液を、室温まで冷却後、それに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 4.0 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

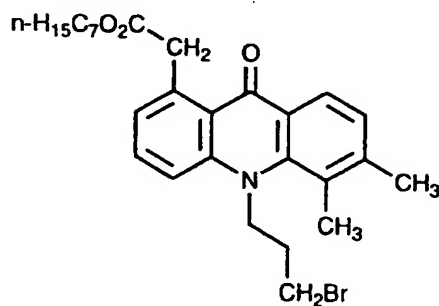
8.27 (s, 1H), 7.95 (d, J=8, 1H), 7.06 (t, J=8, 1H), 6.99 (d, J=8, 1H),

6.85 (d, J=8, 1H), 6.75 (d, J=8, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (t, J=7, 2H), 2.35 (s, 3H),

2.25 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 6H), 0.89 (t, J=7, 3H)

#### 製造例 4

10-(3-ブロモプロピル)-8-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステル



製造例 3 で製造した 8-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-9 (10H)

ーアクリドン n-ヘプチルエステル 4.0 gを、無水テトラヒドロフラン200 mlに溶解し、得られた溶液に、60%水素化ナトリウム550 mgを加えた。得られた混合物を、室温で15分間攪拌した。それに、トリフルオロメタンスルホン酸3-ブロモプロピルエステル 3.6 gを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。得られた反応液に、水を加え、その後酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 3.1 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

8.05 (d, J=8, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.13 (d, J=8, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.42 (t, J=7, 2H),  
4.22 (s, 2H), 4.10 (t, J=7, 2H), 2.94 (t, J=7, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H),  
1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 8H), 0.86 (t, J=7, 3H)

#### 製造例 5

トリフルオロメタンスルホン酸 3-ブロモプロピルエステル



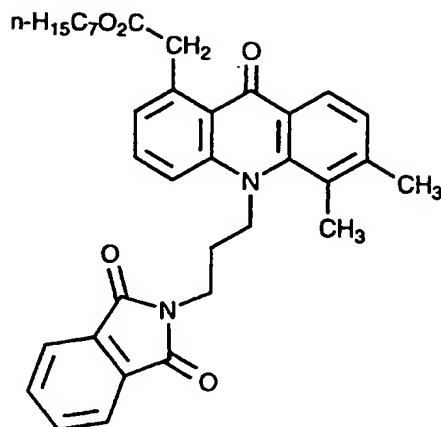
3-ブロモ-1-プロパノール6.2 gとピリジン3.8 gのジクロロメタン (100 ml) 溶液に、攪拌下、0℃にて、無水トリフルオロメタンスルホン酸7.8 mlを加えた。得られた混合物を、0℃にて10分間攪拌後、それに水を加えた。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去し、標記化合物 4.8 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

4.71 (t, J=6, 2H), 3.51 (t, J=6, 2H), 2.36 (m, 2H)

#### 製造例 6

8-カルボキシメチル-3, 4-ジメチル-10-(3-フタルイミドプロピル)-9-アクリドン n-ヘプチルエステル



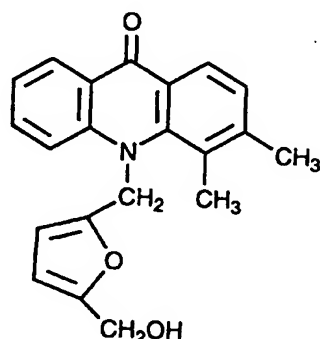
製造例 4 で製造した 10- (3-プロモプロピル) -8-カルボキシメチルー 3, 4-ジメチルー 9-アクリドン n-ヘプチルエステル 1.2 g とフタルイミドカリウム 670 mg を、N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、得られた溶液を 70℃ にて 20 分間攪拌した。その溶液を、室温まで冷却した。それに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 420 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

7.98 (d,  $J=8$ , 1H), 7.76 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.05 (d,  $J=8$ , 1H),  
6.96 (m, 1H), 4.29 (t,  $J=7$ , 2H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (t,  $J=7$ , 2H), 3.42 (t,  $J=7$ , 2H),  
2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.40 (m, 8H), 0.84 (t,  $J=7$ , 3H)

#### 製造例 7

3, 4-ジメチルー 10- (5-ヒドロキシメチルフラン-2-イルメチル) -9-アクリドン



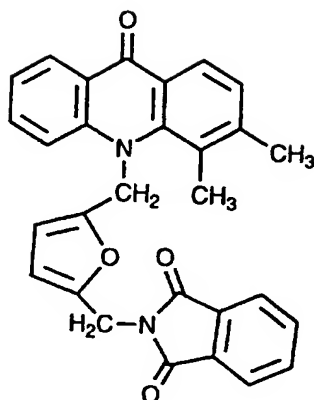
製造例 4 と同様の操作により、3, 4-ジメチル-9 (10H)-アクリドンと 2-アセトキシメチル-5-メタンサルホニルオキシメチルフランから、10-(5-アセトキシメチルフラン-2-イルメチル)-3, 4-ジメチル-9-アクリドンを製造した。製造されたそのアクリドン 0.32 g を、テトラヒドロフラン 10 ml とメタノール 2 ml の混合溶媒に溶解した。得られた溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加えた。得られた混合物を、室温にて 12 時間攪拌した。得られた反応液を、水に注いだ。得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 310 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

8.29 (d,  $J=8$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8$ , 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H),  
5.98 (d,  $J=4$ , 1H), 5.75 (d,  $J=4$ , 1H), 5.27 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 2.52 (s, 3H),  
2.41 (s, 3H)

#### 製造例 8

3, 4-ジメチル-10-(5-フタルイミドメチルフラン-2-イルメチル)-9-アクリドン



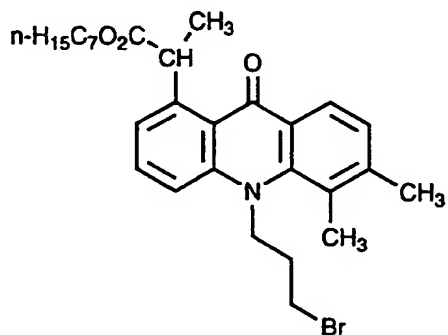
製造例 7 で製造した 3, 4-ジメチル-10-(5-ヒドロキシメチルフラン-2-イルメチル)-9-アクリドン 0.31 g、トリフェニルホスフィン 0.25 g、及びフタルイミド 0.14 g のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、0℃にてジエチルアゾジカルボキシラート 0.15 ml を加え、得られた混合物を室温にて 12 時間攪拌した。得られた反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 120 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

8.18 (d,  $J=8$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8$ , 1H), 7.85 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.44 (m, 2H),  
7.02-7.12 (m, 2H), 6.08 (d,  $J=4$ , 1H), 5.65 (d,  $J=4$ , 1H), 5.23 (s, 2H), 4.60 (s, 2H),  
2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

#### 製造例 9

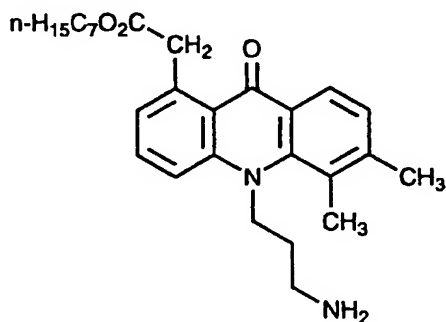
10-(3-ブロモプロピル)-8-(1-カルボキシエチル)-3, 4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステル



製造例 4 で製造した 10-(3-ブロモプロピル)-8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステル 1.0 g とヨードメタン 1.4 g を、ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、次いで、得られた溶液に、水素化ナトリウム 400 mg を加えた。得られた混合物を、60℃にて 4 時間攪拌した。得られた反応液を室温まで冷却後、それに水を加えた。得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 610 mg を得た。

#### 実施例 1

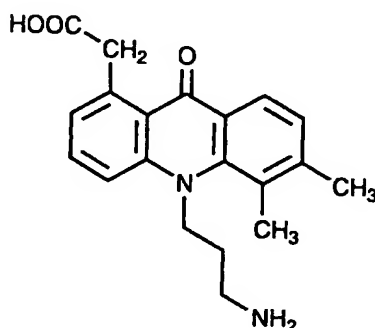
10-(3-アミノプロピル)-8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステル



製造例6で製造した8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-10-(3-フタルイミドプロピル)-9-アクリドン n-ヘプチルエステル420 mgとヒドラジン水和物1.0 gのメタノール溶液50 mlを、室温にて30分間撹拌した。その後、それに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物210 mgを得た。

#### 実施例2

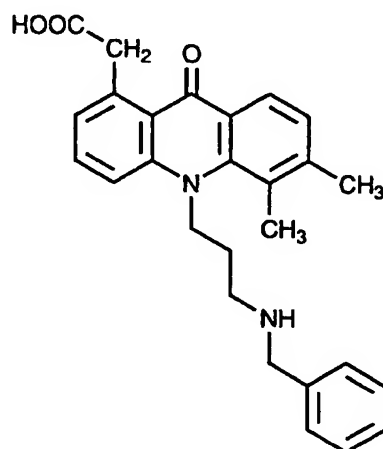
10-(3-アミノプロピル)-8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-9-アクリドン



10-(3-アミノプロピル)-8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステル210 mgと水酸化カリウム200 mgの10%含水メタノール溶液を、室温にて1時間撹拌した。得られた反応液に、水を加え、次いで、得られた混合物を、酒石酸により中和した。得られた溶液を、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物150 mgを得た。

#### 実施例3

10-(3-ベンジルアミノプロピル)-8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-9-アクリドン



10-(3-アミノプロピル)-8-カルボキシメチル-3,4-ジメチル-9-アクリドン120 mgとベンズアルデヒド30 mgのエタノール溶液20 mlを、攪拌下に1時間還流した。得られた混合物を室温まで冷却した後、それに水素化ホウ素ナトリウム 20 mgを加えた。得られた混合物を、室温にて20分間攪拌後、それに水を加えた。得られた混合物を酒石酸により中和し、その中和物を、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物120 mgを得た。

実施例3と同様の操作を行い、表5及び6に記載の化合物を合成した。

実施例1及び2と同様の操作を行い、表7に記載の化合物を得た。

実施例1及び3と同様の操作を行い、表8に記載の化合物を得た。

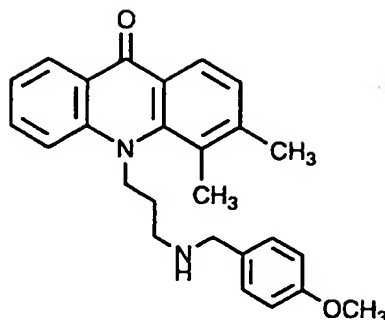
実施例1、3及び2と同様の操作を、この順に行い、表9及び10に記載の化合物を得た。この操作においては、脱エステル化後、ナトリウム塩のまま精製を行った。

実施例1及び3と同様の操作を行い、表11～14に記載の化合物を得た。

#### 実施例4

3,4-ジメチル-10-[3-(4-メトキシベンジルアミノ)プロピル]-9-アクリドン





10-(3-ブロモプロピル)-3,4-ジメチル-9-アクリドン500 mgと4-メトキシベンジルアミン360 mgのエタノール溶液50 mlを、攪拌下に1.5時間還流した。得られた溶液を室温まで冷却後、それに1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物280 mgを得た。

実施例4と同様の操作を行い、表15~19に記載の化合物を合成した。

実施例4及び2と同様の操作をこの順に行うことにより、表20~22に記載の化合物を得た。この操作においては、脱エステル化後、ナトリウム塩のまま精製を行った。

実施例1及び3と同様の操作を行い、表23に記載の化合物を得た。

実施例1及び3と同様の操作を、この順に行うことにより、表24に記載の化合物を合成した。

#### 実施例5

10-(3-アミノプロピル)-3,4-ジメチル-9-チオアクリドン

10-(3-アミノプロピル)-3,4-ジメチルアクリドン800 mgと五硫化リン2.9 gを、50 mlのピリジンに溶解し、得られた溶液を100℃にて30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、それに水を加えた。得られた混合物を、酢

酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物210 mgを得た。その化合物の化学構造式と<sup>1</sup>H-NMRの測定結果を、表25に示す。

実施例5で得られた10-(3-アミノプロピル)-3,4-ジメチル-9-チオアクリドンに、実施例3と同様の操作を施し、表26に記載の化合物を合成した。

#### 実施例6

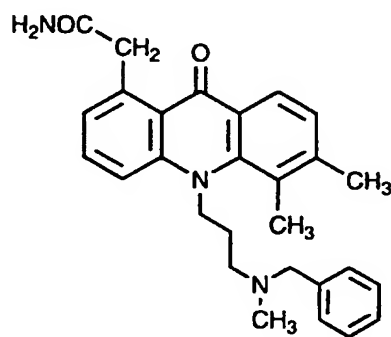
製造例8で製造された3,4-ジメチル-10-(5-フタルイミドメチルフラン-2-イルメチル)-9-アクリドンを用い、実施例1に準ずる方法で、表27に記載の化合物を合成した。

#### 実施例7

化合物132を用い、実施例3に準ずる方法で、表28に記載の化合物を合成した。

#### 実施例8

8-アミノカルボニルメチル-3,4-ジメチル-10-(3-N-メチルベンジルアミノプロピル)-9-アクリドン



実施例4及び2と同様の操作をこの順に実施することにより、3,4-ジメチル-8-カルボキシメチル-10-(N-メチルベンジルアミノプロピル)-

9-アクリドンを得た。このアクリドン210 mgと1, 1'-カルボニルジイミダゾール90 mgを、30 mlのテトラヒドロフランに溶解し、得られた溶液を、室温で2時間攪拌した。その後、その溶液に、28%アンモニア水2 mlを加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物に水を加え、得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 25 mgを得た。

実施例8と同様の操作により、表29に記載の化合物を合成した。

#### 実施例9

8-シアノメチル-3, 4-ジメチル-10-(3-N-メチルベンジルアミノプロピル)-9-アクリドン

実施例8で得られた8-アミノカルボニルメチル-3, 4-ジメチル-10-(N-メチルベンジルアミノプロピル)-9-アクリドン72 mgとピリジン80 mlを、20 mlのテトラヒドロフランに溶解し、次いで、得られた溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 70 mlを加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌後、それに水を加えた。得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 38 mgを得た。その化合物の化学構造式と<sup>1</sup>H-NMRの測定結果を、表30に示す。

#### 実施例10

製造例9で製造した10-(3-ブロモプロピル)-8-(1-カルボキシエチル)-3, 4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステルを、実施例4及び2と同様の方法で処理することにより、表31に記載の化合物を合成した。この処理においては、脱エステル化後、ナトリウム塩のまま精製を行った。

## 実施例 1 1

製造例 9 で製造した 10- (3-プロモプロピル) -8- (1-カルボキシエチル) -3, 4-ジメチル-9-アクリドン n-ヘプチルエステルを、実施例 1、3 及び 2 と同様の方法で、この順に処理することにより、表 32 に記載の化合物を合成した。

## 実施例 1 2

8- (1-カルボキシ-1-メチルエチル) -3, 4-ジメチル-10- (3-N-メチルベンジルアミノプロピル) -9-アクリドン n-ヘプチルエステル

実施例 4 と同様の方法により、8- (1-カルボキシエチル) -3, 4-ジメチル-10- (3-N-メチルベンジルアミノプロピル) -9-アクリドン n-ヘプチルエステルを製造した。このアクリドン 1.3g を、1.5 当量のリチウムジイソプロピルアミドの無水テトラヒドロフラン溶液 50ml に、-70℃ にて溶解し、次いで、得られた溶液を、-40℃ にて 30 分間攪拌した。その溶液に、ヨードメタン 2 ml を加え、得られた混合物を、-40℃ にて 30 分間攪拌した。得られた反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。有機相を減圧蒸留し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 1.2 g を得た。その化合物の化学構造式と <sup>1</sup>H-NMR の測定結果を、表 33 に示す。

## 実施例 1 3

実施例 1 2 で得られた 8- (1-カルボキシ-1-メチルエチル) -3, 4-ジメチル-10- (3-N-メチルベンジルアミノプロピル) -9-アクリドン n-ヘプチルエステルに、実施例 2 と同様の操作を施し、表 34 に記載の化合物を合成した。この操作においては、脱エステル化後、ナトリウム塩のまま精製を行った。

表 5

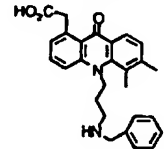
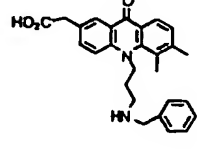
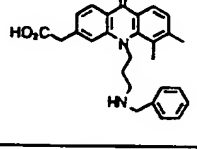
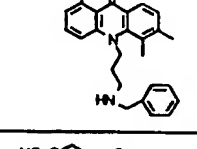
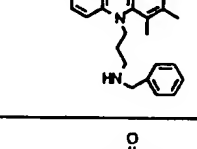
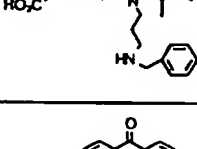
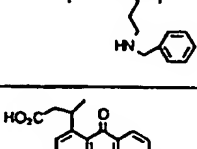
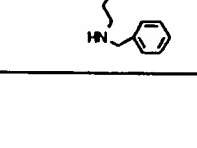
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
<p>1</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.82 (d, J = 8, 1H), 7.74 (d, J = 8, 1H), 7.59 (t, J = 8, 1H), 7.08-7.26 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8, 1H), 4.39 (t, J = 7, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)</p>
<p>2</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>8.03 (d, J = 2, 1H), 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.77 (d, J = 9, 1H), 7.61 (dd, J = 2, 9, 1H), 7.04-7.24 (m, 7H), 4.43 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)</p>
<p>3</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>8.05 (d, J = 8, 1H), 7.94 (d, J = 8, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.04-7.24 (m, 7H), 4.41 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)</p>
<p>4</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.80 (d, J = 8, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.04-7.24 (m, 6H), 6.87 (dd, J = 2, 7, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)</p>
<p>5</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.85 (d, J = 8, 1H), 7.66 (d, J = 8, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 3H), 4.36 (t, J = 7, 2H), 3.38 (t, J = 8, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.46-2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.98 (t, J = 5, 2H), 1.30-1.33 (m, 2H)</p>
<p>6</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>8.01 (d, J = 8, 1H), 7.92 (d, J = 8, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09-7.25 (m, 7H), 4.37-4.42 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.38-2.43 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H)</p>
<p>7</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>8.07 (d, J = 8, 1H), 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.69 (d, J = 8, 1H), 7.25-7.34 (m, 6H), 7.21 (d, J = 8, 1H), 4.43 (t, J = 7, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.61 (d, J = 7, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7, 3H)</p>
<p>8</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.84 (d, J = 8, 1H), 7.66 (d, J = 8, 1H), 7.62 (t, J = 8, 1H), 7.16-7.36 (m, 7H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.62 (d, J = 6, 16, 1H), 2.50 (d, J = 6, 16, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.46-1.66 (m, 2H), 1.28 (d, J = 8, 3H)</p>

表 6

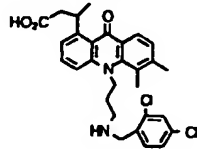
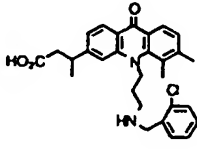
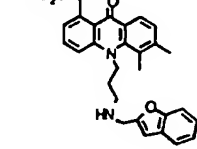
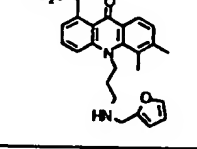
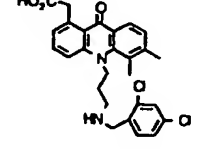
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
9 	DMSO-d <sub>6</sub> 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8, 1H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7, 3H)
10 	DMSO-d <sub>6</sub> 8.00 (d, J = 8, 1H), 7.89 (d, J = 8, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2, 1H), 7.25 (dd, J = 2, 8, 1H), 7.18 (d, J = 8, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7, 3H)
11 	CDCl <sub>3</sub> 7.94 (d, J = 8, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8, 1H), 7.32 (d, J = 8, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.36 (t, J = 7, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7, 2H), 1.59-1.65 (m, 2H)
12 	CDCl <sub>3</sub> 8.04-8.14 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.12-7.26 (m, 2H), 6.20-6.26 (m, 1H), 6.02-6.10 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H)
13 	CDCl <sub>3</sub> 8.09 (d, J = 8, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2, 1H), 7.22 (dd, J = 1, 7, 1H), 7.18 (d, J = 8, 1H), 7.14 (dd, J = 2, 8, 1H), 7.04 (d, J = 8, 1H), 4.45 (t, J = 7, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (t, J = 6, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H)

表 7

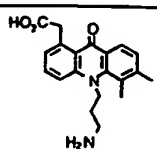
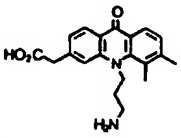
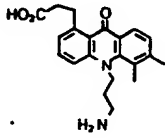
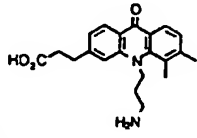
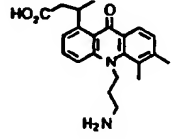
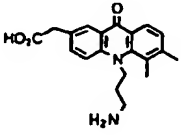
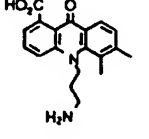
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
<p>14</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.79 (d, J = 8, 1H), 7.68 (d, J = 8, 1H), 7.54 (dd, J = 8, 7, 1H), 7.13 (d, J = 8, 1H), 6.97 (d, J = 7, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.27 (m, 2H)</p>
<p>15</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.99 (d, J = 8, 1H), 7.92 (d, J = 7, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8, 1H), 7.08 (d, J = 8, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (m, 2H)</p>
<p>16</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.82 (d, J = 8, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H)</p>
<p>17</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>8.04 (d, J = 8, 1H), 7.97 (d, J = 8, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8, 1H), 7.11 (d, J = 8, 1H), 4.34-4.41 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 2H)</p>
<p>18</p> 	<p>DMSO-d6</p> <p>7.84 (d, J = 8, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12-2.38 (m, 4H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7, 3H)</p>
<p>19</p> 	<p><math>\text{CD}_3\text{OD}</math></p> <p>8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)</p>
<p>20</p> 	<p><math>\text{D}_2\text{O}</math></p> <p>7.95 (d, J = 8, 1H), 7.76 (t, J = 7, 1H), 7.70 (dd, J = 1, 7, 1H), 7.28 (d, J = 8, 1H), 7.15 (dd, J = 1, 7, 1H), 4.49 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (m, 2H)</p>

表 8

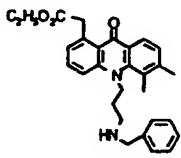
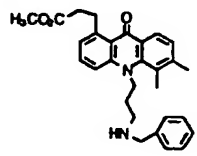
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
21 	$\text{CDCl}_3$ 8.05 (d, $J = 8$ , 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.07-7.12 (m, 3H), 6.98 (dd, $J = 3, 5$ , 1H), 4.36 (t, $J = 7$ , 2H), 4.22 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7$ , 2H), 3.41 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (t, $J = 7$ , 2H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7$ , 3H)
22 	$\text{CDCl}_3$ 8.06 (d, $J = 8$ , 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.01 (dd, $J = 2, 6$ , 1H), 4.34 (t, $J = 7$ , 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 8$ , 2H), 3.41 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 8$ , 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (t, $J = 7$ , 2H), 1.40-1.50 (m, 2H)



表 9

化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
23	DMSO-d6 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.59 (d, J = 8, 1H), 7.49 (t, J = 8, 1H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 6.94 (d, J = 7, 1H), 6.73 (d, J = 8, 1H), 6.56 (d, J = 8, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)
24	DMSO-d6 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.61 (d, J = 8, 1H), 7.50 (t, J = 8, 1H), 7.09 (d, J = 8, 1H), 6.94 (d, J = 7, 1H), 6.82 (d, J = 8, 1H), 5.91 (d, J = 8, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)
25	DMSO-d6 7.78 (d, J = 8, 1H), 7.59 (d, J = 8, 1H), 7.49 (t, J = 8, 1H), 7.08 (d, J = 8, 1H), 6.94 (d, J = 7, 1H), 6.85 (d, J = 8, 1H), 5.83 (d, J = 8, 1H), 4.34 (t, J = 6, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (t, J = 6, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (m, 2H)
26	CD <sub>3</sub> OD 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.63 (d, J = 8, 1H), 7.56 (t, J = 7, 1H), 7.12 (d, J = 8, 1H), 7.06 (d, J = 7, 1H), 6.87 (d, J = 8, 2H), 4.41 (t, J = 6, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (t, J = 7, 2H), 1.54 (m, 2H)
27	CD <sub>3</sub> OD 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 7.05 (d, J = 7, 1H), 6.88 (d, J = 8, 2H), 4.37 (t, J = 7, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (t, J = 6, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.46 (t, J = 6, 2H)

表 10

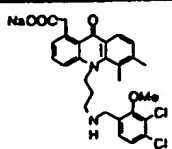
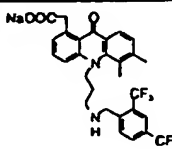
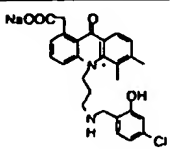
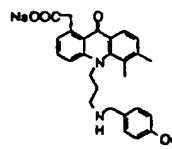
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
28 	DMSO-d6 7.77 (d, J = 8, 1H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.47 (t, J = 7, 1H), 7.29 (d, J = 8, 1H), 7.11 (d, J = 8, 1H), 7.07 (d, J = 8, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)
29 	DMSO-d6 7.96 (d, J = 8, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 3, 8, 2H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.44 (t, J = 8, 1H), 7.02 (d, J = 8, 1H), 6.91 (d, J = 7, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)
30 	DMSO-d6 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)
31 	DMSO-d6 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.61 (d, J = 8, 1H), 7.51 (t, J = 8, 1H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 6.96 (d, J = 7, 1H), 6.81 (d, J = 7, 2H), 6.58 (d, J = 8, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)

表 1 1

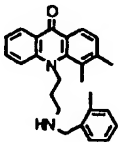
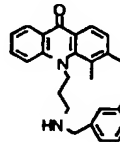
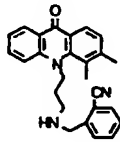
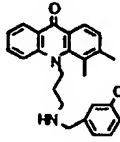
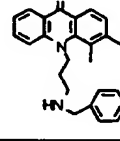
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
32 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 5H), 4.43 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.37 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.45-1.50 (m, 2H)
33 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 9, 1\text{H}$ ), 7.22 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.41 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.34 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.45-1.40 (m, 2H)
34 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 8.10 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.48 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.88 (s, 2H), 3.40 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.26-1.72 (m, 2H)
35 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.65 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.50 (d, $J = 7.5, 1\text{H}$ ), 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.43 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.36 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.48-1.53 (m, 2H)
36 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.17 (d, $J = 8.1\text{H}$ ), 7.64 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 4.42 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.39 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.46-1.53 (m, 2H)

表 1 2

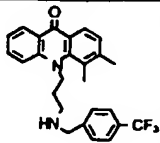
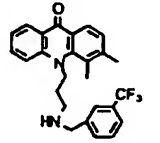
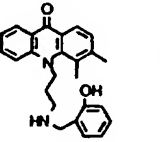
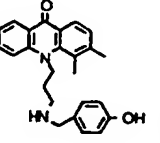
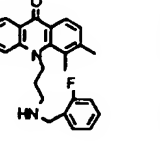
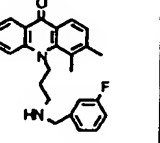
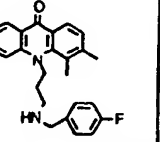
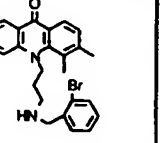
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
37 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.17 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.50 (d, $J = 8$ , 2H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8$ , 2H), 7.14 (d, $J = 8$ , 1H), 4.42 (t, $J = 7$ , 2H), 3.40 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7$ , 2H), 1.45-1.52 (m, 2H)
38 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8$ , 1H), 7.47 (d, $J = 8$ , 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 8$ , 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8$ , 1H), 4.43 (t, $J = 7$ , 2H), 3.40 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 7$ , 2H), 1.46-1.51 (m, 2H)
39 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.17 (d, $J = 8$ , 1H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8$ , 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 7$ , 2H), 3.63 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (t, $J = 7$ , 2H), 1.49-1.54 (m, 2H)
40 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8$ , 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8$ , 1H), 6.81 (d, $J = 8$ , 2H), 6.60 (d, $J = 8$ , 2H), 4.39 (t, $J = 7$ , 2H), 3.27 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.06 (t, $J = 7$ , 2H), 1.50-1.54 (m, 2H)
41 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 9$ , 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 3H), 4.40 (t, $J = 7$ , 2H), 3.46 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7$ , 2H), 1.45-1.47 (m, 2H)
42 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8$ , 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8$ , 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 4.43 (t, $J = 7$ , 2H), 3.35 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 7$ , 2H), 1.46-1.50 (m, 2H)
43 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 7.03 (dd, $J = 8, 6$ , 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 4.41 (t, $J = 7$ , 2H), 3.32 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7$ , 2H), 1.45-1.49 (m, 2H)
44 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 9$ , 1H), 7.47 (d, $J = 8$ , 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 4.42 (t, $J = 7$ , 2H), 3.47 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7$ , 2H), 1.43-1.50 (m, 2H)

表 1 3

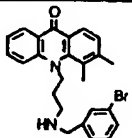
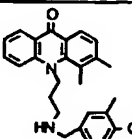
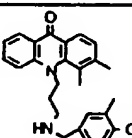
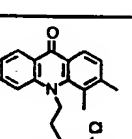
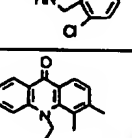
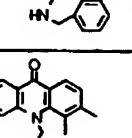
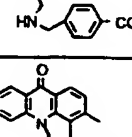
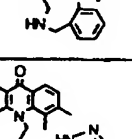
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$
 45	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (d, J = 9, 1H), 8.16 (d, J = 9, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8, 1H), 7.32 (d, J = 8, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8, 1H), 7.10 (t, J = 8, 1H), 6.98 (d, J = 8, 1H), 4.41 (t, J = 7, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (t, J = 7, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H)
 46	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, J = 8, 2, 1H), 8.18 (d, J = 8, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8, 1H), 6.53 (d, J = 8, 1H), 4.39 (t, J = 7, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7, 2H), 1.49-1.52 (m, 2H)
 47	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, J = 2, 8, 1H), 8.18 (d, J = 8, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.39 (t, J = 7, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.09 (t, J = 7, 2H), 1.40-1.52 (m, 2H)
 48	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, J = 8, 2, 1H), 8.16 (d, J = 8, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.39 (t, J = 7, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H)
 49	$\text{CDCl}_3$ 8.33 (dd, J = 8, 2, 1H), 8.14 (d, J = 8, 1H), 7.68 (d, J = 8, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.41 (t, J = 7, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (t, J = 7, 2H), 1.40-1.51 (m, 2H)
 50	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, J = 8, 1, 1H), 8.18 (d, J = 8, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.43 (t, J = 7, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (t, J = 7, 2H), 1.41-1.51 (m, 2H)
 51	$\text{CDCl}_3$ 8.23 (d, J = 8, 1H), 8.06 (d, J = 8, 1H), 7.80 (d, J = 7, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 6.78-6.81 (m, 1H), 4.32 (t, J = 7, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.30 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H)
 52	$\text{CDCl}_3$ 8.14 (d, J = 8, 1H), 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.87 (d, J = 8, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 6.96 (d, J = 7, 1H), 4.40 (t, J = 6, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.45-2.52 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H)

表 1 4

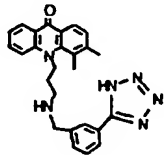
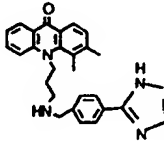
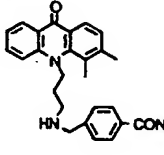
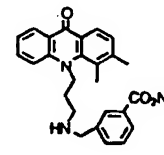
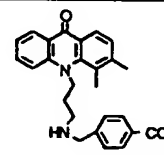
化合物	$^1\text{H}$ NMR (400MHz) $\delta$
53 	DMSO-d6 8.14 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8, 1H), 7.84 (d, J = 9, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8, 1H), 7.12 (d, J = 8, 1H), 4.41 (t, J = 7, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.40-1.48 (m, 2H)
54 	DMSO-d6 8.14 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.80-7.84 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8, 1H), 7.07 (d, J = 8, 2H), 4.46 (t, J = 7, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (t, J = 6, 2H), 1.28-1.40 (m, 2H)
55 	DMSO-d6 8.30 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.93 (d, J = 8, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8, 1H), 7.72-7.74 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8, 1H), 7.13 (d, J = 8, 2H), 4.44 (t, J = 7, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95 (t, J = 7, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H)
56 	DMSO-d6 8.12 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.94 (d, J = 8, 1H), 7.82 (d, J = 8, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.08-7.27 (m, 5H), 4.44 (t, J = 7, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 2H)
57 	DMSO-d6 8.14 (d, J = 8, 1H), 7.94 (d, J = 8, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 2H)

表 1 5

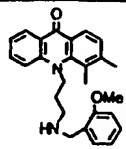
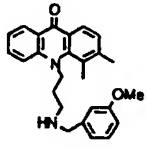
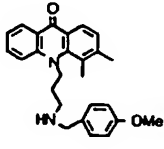
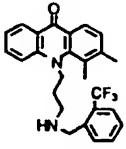
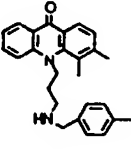
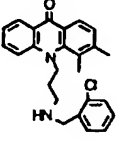
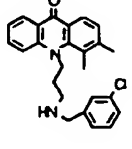
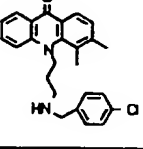
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
58 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 9, 1\text{H}$ ), 7.23 (t, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 2, 8, 1\text{H}$ ), 6.67-6.69 (m, 2H), 4.41 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.78 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.40-1.50 (m, 2H)
59 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.62 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.17-7.56 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 6.99 (dd, $J = 7, 2, 1\text{H}$ ), 6.84 (t, $J = 7, 1\text{H}$ ), 6.79 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.39 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.75 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.40-1.50 (m, 2H)
60 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.00 (d, $J = 9, 2\text{H}$ ), 6.79 (d, $J = 9, 2\text{H}$ ), 4.40 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.78 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.46 (m, 2H)
61 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.17 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.64 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.43 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.58 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.46-1.49 (m, 2H)
62 	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 1, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23 (t, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.15 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.07 (d, $J = 8, 2\text{H}$ ), 6.98 (d, $J = 8, 2\text{H}$ ), 4.40 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.35 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.40-1.50 (m, 2H)
63 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.17 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.07-7.09 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.49 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.45-1.48 (m, 2H)
64 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8, 1\text{H}$ ), 8.16 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.64 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23 (m, 1H), 6.98-7.20 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.35 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.48-1.55 (m, 2H)
65 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.00 (d, $J = 8, 2\text{H}$ ), 4.41 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 3.32 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.45-1.48 (m, 2H)

表 1 6

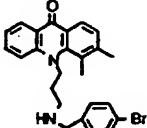
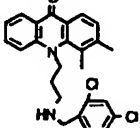
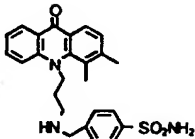
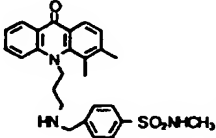
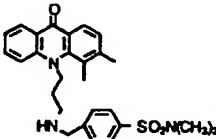
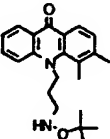
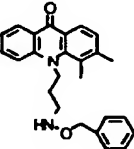
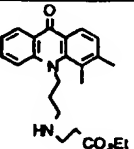
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
66 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8$ , 2, 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8$ , 1H), 7.36 (d, $J = 8$ , 2H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 6.95 (d, $J = 8$ , 2H), 4.40 (t, $J = 7$ , 2H), 3.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 7$ , 2H), 1.45-1.48 (m, 2H)
67 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8$ , 2, 1H), 8.17 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.29 (d, $J = 2$ , 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8$ , 1H), 4.41 (t, $J = 7$ , 2H), 3.43 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 7$ , 2H), 1.45-1.48 (m, 2H)
68 	$\text{CDCl}_3$ 8.24 (dd, $J = 8$ , 2, 1H), 8.05 (d, $J = 8$ , 1H), 7.72 (d, $J = 8$ , 2H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8$ , 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 6.96 (d, $J = 8$ , 2H), 4.41 (t, $J = 7$ , 2H), 3.46 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.78 (t, $J = 8$ , 2H), 1.56 (m, 2H)
69 	$\text{CDCl}_3$ 8.33 (dd, $J = 2, 8$ , 1H), 8.13 (d, $J = 8$ , 1H), 7.70 (d, $J = 8$ , 2H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 7.09 (d, $J = 8$ , 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43 (t, $J = 7$ , 2H), 3.44 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (t, $J = 7$ , 2H), 1.53 (m, 2H)
70 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8$ , 2, 1H), 8.16 (d, $J = 8$ , 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8$ , 1H), 4.42 (t, $J = 7$ , 2H), 3.41 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 7$ , 2H), 1.49 (m, 2H)
71 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8$ , 2, 1H), 8.17 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8$ , 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8$ , 1H), 4.39 (t, $J = 7$ , 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (t, $J = 7$ , 2H), 1.45 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)
72 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 2, 8$ , 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8$ , 1H), 7.14-7.32 (m, 7H), 5.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (t, $J = 7$ , 2H), 2.44 (t, $J = 7$ , 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.48 (m, 2H)
73 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8$ , 2, 1H), 8.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8$ , 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8$ , 1H), 4.40 (t, $J = 7$ , 2H), 4.09 (q, $J = 7$ , 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 6$ , 2H), 2.11 (t, $J = 7$ , 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7$ , 3H)



表 1 7

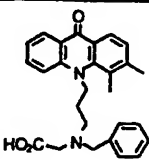
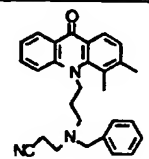
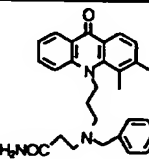
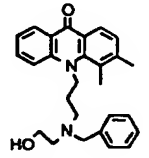
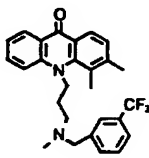
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
<p>74</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.34 (dd, <math>J = 8, 2</math>, 1H), 8.15 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.15 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 4.35 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H)</p>
<p>75</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.35 (m, 1H), 8.17 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.12-7.32 (m, 7H), 4.39 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 1.45 (m, 2H)</p>
<p>76</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.38 (dd, <math>J = 8, 2</math>, 1H), 8.00 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.12-7.20 (m, 4H), 7.10 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.19 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.92 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.84 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.41 (m, 2H)</p>
<p>77</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.36 (dd, <math>J = 8, 2</math>, 1H), 8.18 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.17 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.27 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.37 (t, <math>J = 5</math>, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.33 (t, <math>J = 5</math>, 2H), 2.06 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.44 (m, 2H)</p>
<p>78</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.26 (dd, <math>J = 8, 2</math>, 1H), 8.17 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (t, <math>J = 8</math>, 1H), 7.26 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 4.42 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.88 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H)</p>

表 1 8

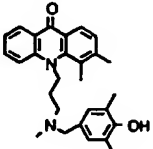
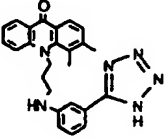
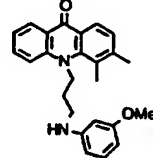
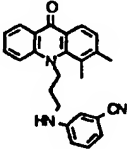
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
79 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.16 (d, $J = 8$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8$ , 1H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8$ , 1H), 6.72 (s, 2H), 4.37 (t, $J = 7$ , 2H), 3.03 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.87 (t, $J = 7$ , 2H), 1.84 (s, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H)
80 	$\text{CDCl}_3$ 8.31 (dd, $J = 2, 8$ , 1H), 7.99 (d, $J = 8$ , 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8$ , 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8$ , 1H), 7.01 (d, $J = 8$ , 1H), 6.30 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, $J = 7$ , 2H), 1.72 (m, 2H)
81 	$\text{CDCl}_3$ 8.38 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.20 (d, $J = 8$ , 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ , 1H), 6.98 (t, $J = 8$ , 1H), 6.21 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.39 (t, $J = 7$ , 2H), 3.72 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 7$ , 2H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.61 (m, 2H)
82 	$\text{CDCl}_3$ 8.38 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.19 (d, $J = 8$ , 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ , 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.10 (t, $J = 8$ , 1H), 6.89 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.40 (t, $J = 7$ , 2H), 2.55 (t, $J = 7$ , 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.65 (m, 2H)

表 1 9

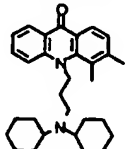
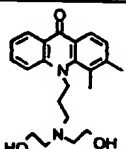
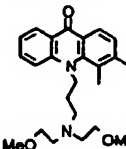
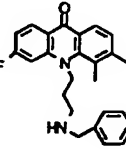
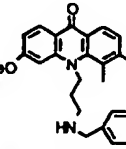
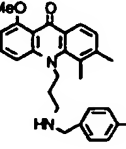
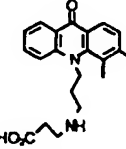
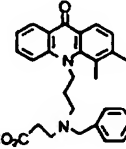
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 83	$\text{CDCl}_3$ 8.36(dd, J = 8, 2, 1H), 8.19(d, J = 8, 1H), 7.63(m, 1H), 7.56(d, J = 8, 1H), 7.22(m, 1H), 7.15(d, J = 8, 1H), 4.35(t, J = 7, 2H), 2.46(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.17(m, 2H), 2.09(t, J = 7, 2H), 0.90-1.68(m, 22H)
 84	$\text{CDCl}_3$ 8.36(dd, J = 8, 2, 1H), 8.18 (d, J = 8, 1H), 7.66(m, 1H), 7.57(d, J = 8, 1H), 7.25(m, 1H), 7.18(d, J = 8, 1H), 4.38(t, J = 7, 2H), 3.33(t, J = 6, 4H), 2.47(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.31(t, J = 6, 4H), 2.01(t, J = 7, 2H), 1.51(m, 2H)
 85	$\text{CDCl}_3$ 8.38(dd, J = 8, 2, 1H), 8.18(d, J = 8, 1H), 7.63(m, 1H), 7.58(d, J = 8, 1H), 7.23(m, 1H), 7.18(d, J = 8, 1H), 4.38(t, J = 7, 2H), 3.21(s, 6H), 3.19(t, J = 6, 4H), 2.46(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.39(t, J = 6, 4H), 2.03(t, J = 7, 2H), 1.40(m, 2H)
 86	$\text{CDCl}_3$ 8.37(dd, J = 7, 9, 1H), 8.17(d, J = 8, 1H), 7.20(dd, J = 2, 11, 1H), 7.17(d, J = 8, 1H), 7.07(d, J = 8, 2H), 6.98(d, J = 8, 2H), 6.94(m, 1H), 4.36(t, J = 7, 2H), 3.37(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.15(t, J = 7, 2H), 1.48(m, 2H)
 87	$\text{CDCl}_3$ 8.30(d, J = 9, 1H), 8.16(d, J = 8, 1H), 7.13(d, J = 8, 1H), 7.06(d, J = 8, 2H), 6.98(d, J = 8, 2H), 6.93(d, J = 2, 1H), 6.83(dd, J = 9, 2, 1H), 4.35(t, J = 7, 2H), 3.90(s, 3H), 3.35(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.14(t, J = 7, 2H), 1.48(m, 2H)
 88	$\text{CDCl}_3$ 8.06(d, J = 8, 1H), 7.48(t, J = 8, 1H), 7.11(d, J = 8, 2H), 7.06(d, J = 8, 2H), 6.98(d, J = 8, 2H), 6.64(d, J = 8, 1H), 4.29(t, J = 7, 2H), 3.98(s, 3H), 3.37(s, 2H), 2.41(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.17(t, J = 7, 2H), 1.49(m, 2H)
 89	$\text{DMSO-d}_6$ 8.12(dd, J = 8, 2, 1H), 7.93(d, J = 8, 1H), 7.83(d, J = 9, 1H), 7.75(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.36-4.44(m, 2H), 2.70-2.90(m, 2H), 2.48-2.58(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.18-2.60(m, 2H), 1.36-1.46(m, 2H)
 90	$\text{DMSO-d}_6$ 8.12(dd, J = 8, 2, 1H), 7.93(d, J = 8, 1H), 7.79(d, J = 8, 1H), 7.70(m, 1H), 7.15-7.28(m, 6H), 7.02(m, 1H), 4.38(m, 2H), 3.17(s, 2H), 2.40(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.30(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.31(m, 2H)

表 2 0

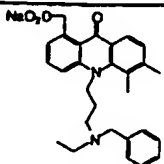
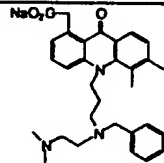
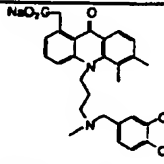
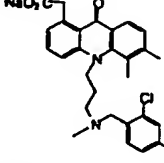
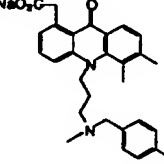
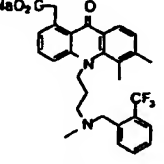
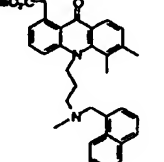
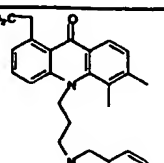
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 <p>91</p>	$\text{CD}_3\text{OD}$ 7.95 (d, J = 8, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.05-7.24 (m, 7H), 4.38 (t, J = 7, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7, 3H)
 <p>92</p>	$\text{CD}_3\text{OD}$ 7.93 (d, J = 8, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.03-7.35 (m, 7H), 4.34 (t, J = 7, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7, 2H), 2.16 (t, J = 7, 2H), 1.76 (t, J = 7, 2H), 1.57 (m, 2H)
 <p>93</p>	$\text{CD}_3\text{OD}$ 7.88 (d, J = 8, 1H), 7.64 (d, J = 8, 1H), 7.57 (t, J = 7, 1H), 7.36 (d, J = 8, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8, 1H), 7.04 (t, J = 8, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.72 (m, 5H), 1.53 (m, 2H)
 <p>94</p>	$\text{DMSO-d}_6$ 7.77 (d, J = 8, 1H), 7.63 (d, J = 8, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8, 1H), 7.14 (d, J = 8, 1H), 7.06 (d, J = 8, 1H), 6.97 (d, J = 7, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.41 (m, 2H)
 <p>95</p>	$\text{DMSO-d}_6$ 7.80 (d, J = 8, 1H), 7.71 (d, J = 9, 1H), 7.57 (t, J = 8, 1H), 7.11 (d, J = 8, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8, 2H), 4.39 (t, J = 6, 2H), 4.10 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (t, J = 6, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)
 <p>96</p>	$\text{DMSO-d}_6$ 7.40 (d, J = 8, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.03 (t, J = 8, 1H), 6.91 (d, J = 8, 1H), 4.34 (t, J = 6, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (t, J = 6, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.42 (m, 2H)
 <p>97</p>	$\text{DMSO-d}_6$ 8.05 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8, 1H), 7.76 (d, J = 8, 1H), 7.37-7.51 (m, 5H), 7.23 (d, J = 7, 1H), 7.04 (d, J = 8, 1H), 6.92 (d, J = 7, 1H), 4.22 (t, J = 6, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (t, J = 7, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (m, 2H)
 <p>98</p>	$\text{DMSO-d}_6$ 7.80 (d, J = 8, 1H), 7.68 (d, J = 8, 1H), 7.55 (t, J = 8, 1H), 7.12 (d, J = 8, 1H), 6.94-7.02 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)

表 2 1

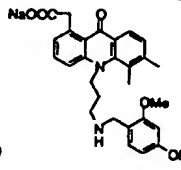
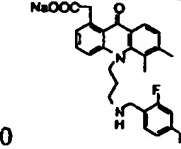
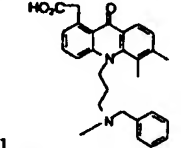
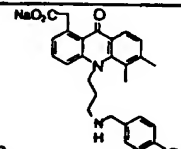
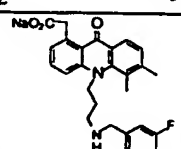
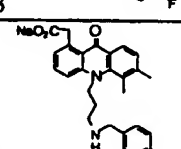
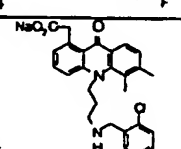
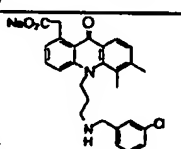
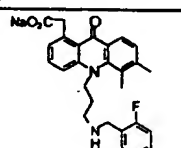
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 99	DMSO-d <sub>6</sub> 7.78 (d, J = 8, 1H), 7.55 (d, J = 8, 1H), 7.46 (t, J = 8, 1H), 7.09 (d, J = 8, 1H), 6.92 (d, J = 8, 1H), 6.89 (d, J = 8, 1H), 6.41 (d, J = 2, 1H), 6.36 (dd, J = 2, 8, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7, 2H), 1.29 (m, 2H)
 100	DMSO-d <sub>6</sub> 7.77 (d, J = 7, 1H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (t, J = 7, 2H), 1.30 (m, 2H)
 101	CDCl <sub>3</sub> 8.14 (d, J = 8, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 4.47 (t, J = 7, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.51 (m, 2H)
 102	DMSO-d <sub>6</sub> 7.80 (d, J = 8, 1H), 7.62 (d, J = 8, 1H), 7.50 (t, J = 8, 1H), 7.25 (d, J = 8, 2H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8, 1H), 4.34 (t, J = 7, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.95 (t, J = 7, 2H), 1.30 (m, 2H)
 103	DMSO-d <sub>6</sub> 7.77 (d, J = 8, 1H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.44 (t, J = 8, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.12-6.84 (m, 4H), 4.31 (t, J = 7, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)
 104	DMSO-d <sub>6</sub> 7.80 (d, J = 8, 1H), 7.66 (d, J = 8, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.12-6.94 (m, 6H), 4.36 (t, J = 7, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)
 105	DMSO-d <sub>6</sub> 7.81 (d, J = 8, 1H), 7.68 (d, J = 8, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8, 1H), 6.98 (d, J = 8, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)
 106	DMSO-d <sub>6</sub> 7.81 (d, J = 8, 1H), 7.64 (d, J = 8, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8, 1H), 7.01 (d, J = 7, 1H), 6.97 (d, J = 7, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)
 107	DMSO-d <sub>6</sub> 7.81 (d, J = 8, 1H), 7.66 (d, J = 8, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.24-6.94 (m, 6H), 4.36 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)

表 2 2

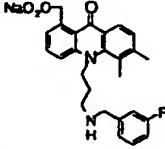
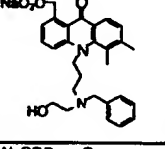
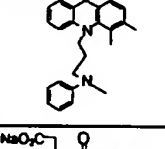
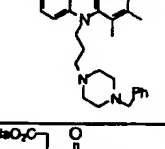
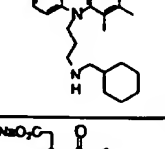
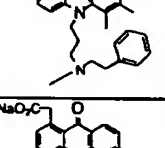
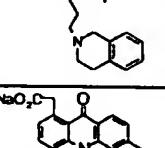
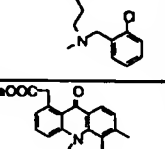
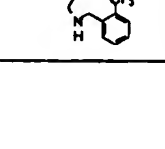
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 108	DMSO-d6 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.67 (d, J = 8, 1H), 7.53 (t, J = 8, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 6.99-6.86 (m, 4H), 4.37 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7, 2H), 1.32 (m, 2H)
 109	DMSO-d6 7.78 (d, J = 8, 1H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.46 (t, J = 8, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.10 (t, J = 7, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (t, J = 7, 2H), 1.97 (t, m, 2H), 1.32 (m, 2H)
 110	DMSO-d6 7.83 (d, J = 8, 1H), 7.61 (d, J = 8, 1H), 7.50 (t, J = 8, 1H), 7.11 (d, J = 8, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.48 (t, J = 8, 1H), 6.23 (d, J = 8, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (m, 2H)
 111	DMSO-d6 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.54 (d, J = 8, 1H), 7.44 (t, J = 8, 1H), 7.30-7.16 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8, 1H), 6.91 (d, J = 8, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.40-1.70 (m, 8H), 1.53 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)
 112	DMSO-d6 7.81 (d, J = 8, 1H), 7.59 (d, J = 8, 1H), 7.47 (t, J = 8, 1H), 7.07 (d, J = 8, 1H), 6.93 (d, J = 8, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.96-0.60 (m, 17H)
 113	DMSO-d6 7.81, (d, J = 8, 1H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)
 114	DMSO-d6 7.84, (d, J = 8, 1H), 7.58 (d, J = 8, 1H), 7.47 (t, J = 8, 1H), 7.04-6.90 (m, 5H), 6.78 (d, J = 8, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)
 115	DMSO-d6 7.74, (d, J = 8, 1H), 7.50 (d, J = 8, 1H), 7.43 (t, J = 8, 1H), 7.35 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.05 (d, J = 8, 1H), 6.91 (d, J = 8, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)
 116	DMSO-d6 7.77 (d, J = 8, 1H), 7.35-7.60 (m, 6H), 7.06 (d, J = 8, 1H), 6.92 (d, J = 7, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)

表 2 3

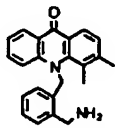
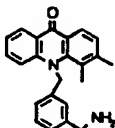
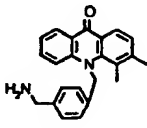
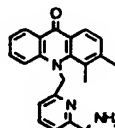
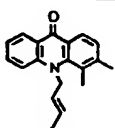
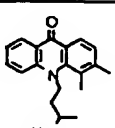
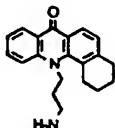
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
117 	$\text{CDCl}_3$ 8.41 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.30 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.30 (d, $J = 9, 1\text{H}$ ), 7.24 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
118 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.08-7.20 (m, 4H), 6.80-7.13 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)
119 	$\text{CDCl}_3$ 8.34 (dd, $J = 8.2, 1\text{H}$ ), 8.26 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.19 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.15 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8, 2\text{H}$ ), 6.90 (d, $J = 8, 2\text{H}$ ), 5.40 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
120 	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.27 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.48 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.37 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.20 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.16 (dd, $J = 8, 6, 1\text{H}$ ), 7.02 (d, $J = 6, 1\text{H}$ ), 6.56 (d, $J = 6, 1\text{H}$ ), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
121 	$\text{CDCl}_3$ 8.34 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.60 (dd, 1H, $J = 8, 6, 1\text{H}$ ), 7.52 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.20 (dd, $J = 8, 6, 1\text{H}$ ), 7.14 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 5.67 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 6, 2\text{H}$ ), 3.16 (d, $J = 6, 2\text{H}$ ), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
122 	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8, 2, 1\text{H}$ ), 8.17 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.30-4.50 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.20-1.42 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6, 3\text{H}$ )
123 	$\text{CDCl}_3$ 8.34 (dd, $J = 2, 8, 1\text{H}$ ), 8.18 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.63 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 7.23 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8, 1\text{H}$ ), 4.42 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 2.95 (m, 4H), 2.24 (t, $J = 7, 2\text{H}$ ), 1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)

表 2 4

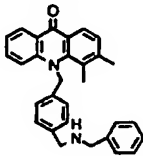
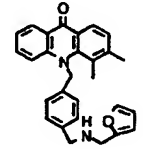
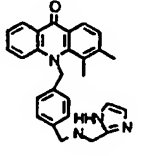
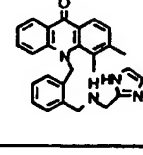
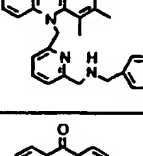
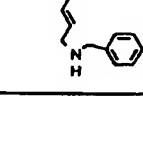
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 124	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.27 (d, $J = 8$ , 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8$ , 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8$ , 1H), 7.15 (dd, $J = 8, 6$ , 1H), 7.14 (d, $J = 8$ , 2H), 6.90 (d, $J = 8$ , 2H), 5.40 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)
 125	$\text{CDCl}_3$ 8.35 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.27 (d, $J = 8$ , 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8$ , 1H), 7.19 (d, $J = 8$ , 1H), 7.16 (dd, $J = 8, 6$ , 1H), 7.13 (d, $J = 8$ , 2H), 6.91 (d, $J = 8$ , 2H), 6.28-6.32 (m, 1H), 6.14 (d, $J = 3$ , 1H), 5.40 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
 126	$\text{CDCl}_3$ 8.28 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.21 (d, $J = 8$ , 1H), 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 8$ , 1H), 7.20 (d, $J = 8$ , 1H), 7.13 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8$ , 2H), 6.73 (d, $J = 8$ , 2H), 5.37 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)
 127	$\text{CDCl}_3$ 8.23 (d, $J = 8$ , 1H), 8.07 (d, $J = 8$ , 1H), 7.33 (dd, $J = 8, 6$ , 1H), 7.29 (d, $J = 8$ , 1H), 7.05-7.25 (m, 4H), 7.04 (dd, $J = 8, 6$ , 1H), 7.00 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 8$ , 1H), 5.62 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
 128	$\text{CDCl}_3$ 8.36 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.27 (d, $J = 8$ , 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 6H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8$ , 1H), 7.14 (dd, $J = 8, 6$ , 1H), 7.04 (d, $J = 6$ , 1H), 6.54 (d, $J = 6$ , 1H), 5.58 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
 129	$\text{CDCl}_3$ 8.37 (dd, $J = 8, 2$ , 1H), 8.21 (d, $J = 8$ , 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8$ , 1H), 7.30-7.11 (m, 7H), 5.66 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 6$ , 2H), 3.53 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 6$ , 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)



表 2 5

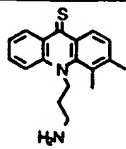
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 130	DMSO-d <sub>6</sub> 8.66 (dd, J = 2, 8, 1H), 8.52 (d, J = 8, 1H), 7.93 (d, J = 8, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8, 1H), 4.52 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)

表 2 6

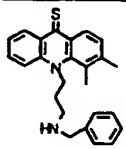
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 131	CDCl <sub>3</sub> 8.84 (d, J = 8, 1H), 8.70 (d, J = 8, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8, 1H), 7.02-7.28 (m, 7H), 4.47 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)

表 2 7

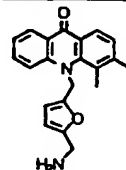
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 132	CDCl <sub>3</sub> 8.29 (dd, J = 8, 1, 1H), 8.17 (d, J = 8, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 5.80 (d, J = 4, 1H), 5.72 (d, J = 4, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

表 2 8

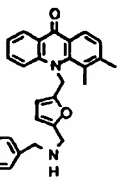
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 133	CDCl <sub>3</sub> 8.29 (d, J = 8, 1H), 8.17 (d, J = 8, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.14-7.27 (m, 5H), 5.36 (d, J = 4, 1H), 5.24 (d, J = 4, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

表 2 9

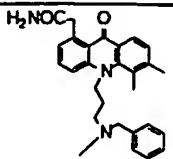
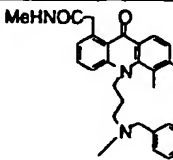
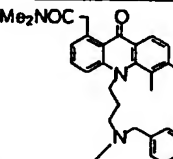
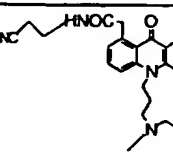
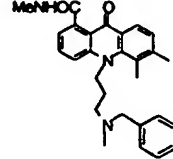
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
<p>134</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.05 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.14 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.38 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.48 (m, 2H)</p>
<p>135</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.04 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.15-7.06 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.38 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.73 (d, <math>J = 5</math>, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.90 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.46 (m, 2H)</p>
<p>136</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.01 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.46 (m, 2H)</p>
<p>137</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.27 (m, 1H), 8.05, (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.16 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 4.40 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.53 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.91 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.47 (m, 2H)</p>
<p>138</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>7.92 (d, <math>J = 5</math>, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.67 (t, <math>J = 8</math>, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.03 (m, 3H), 4.44 (t, <math>J = 6</math>, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.73 (d, <math>J = 4</math>, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (t, <math>J = 6</math>, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)</p>

表 3 0

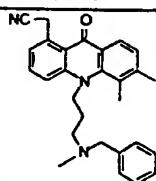
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
<p>139</p> 	<p><math>\text{CDCl}_3</math></p> <p>8.04 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.63 (d, <math>J = 4</math>, 2H), 7.34 (t, <math>J = 4</math>, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.14 (d, <math>J = 8</math>, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.91 (t, <math>J = 7</math>, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.46 (m, 2H)</p>

表 3 1

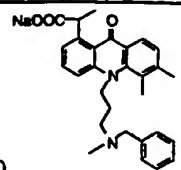
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 140	DMSO-d <sub>6</sub> 7.79 (d, J = 8, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 2H), 3.02 (d, J = 14, 1H), 2.93 (d, J = 14, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7, 3H)

表 3 2

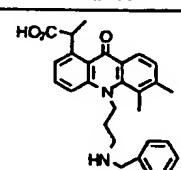
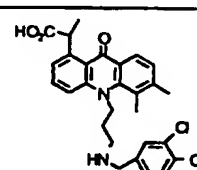
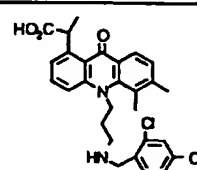
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 141	CDCl <sub>3</sub> 8.10 (d, J = 8, 1H), 7.62 (t, J = 8, 1H), 7.52 (d, J = 8, 1H), 7.35 (d, J = 8, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H), 7.10 (d, J = 8, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.46 (d, J = 13, 1H), 3.37 (d, J = 13, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.51 (d, J = 8, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H)
 142	CDCl <sub>3</sub> 8.04 (d, J = 8, 1H), 7.58 (t, J = 8, 1H), 7.46 (d, J = 8, 1H), 7.32 (d, J = 8, 1H), 7.25 (d, J = 8, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.32 (d, J = 13, 1H), 3.15 (d, J = 13, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 5H)
 143	CDCl <sub>3</sub> 8.10 (d, J = 8, 1H), 7.65 (t, J = 8, 1H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.39 (d, J = 8, 1H), 7.30 (d, J = 2, 1H), 7.22 (d, J = 8, 1H), 7.14 (dd, J = 2, 8, 1H), 7.01 (d, J = 8, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13, 1H), 3.40 (d, J = 13, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 5H)

表 3 3

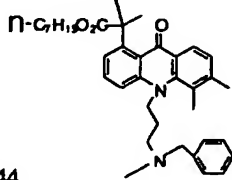
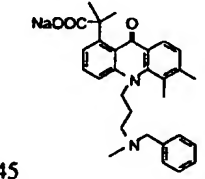
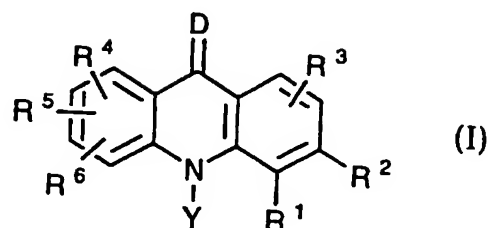
化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 <p>144</p>	$\text{CDCl}_3$ 7.96 (d, J = 8, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 3H), 4.28 (t, J = 7, 2H), 3.92 (t, J = 7, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (t, J = 7, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.40-0.90 (m, 12H), 0.72 (t, J = 7, 3H)

表 3 4

化合物	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz) $\delta$
 <p>145</p>	$\text{DMSO-d}_6$ 7.97 (d, J = 8, 1H), 7.61 (d, J = 8, 1H), 7.54 (t, J = 8, 1H), 7.26-7.14 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.93 (d, J = 14, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.36 (m, 2H)

## 請求の範囲

1. 式(I)で表されるアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩:



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、保護基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、アシル基、アシルアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、式： $-S(O)_p-R^9$ （式中、 $R^9$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、そして $p$ は、0～2の整数を意味する。）で示される基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基、置換基を有していてもよいカルバモイルアルキル基、置換基を有していてもよいスルファモイルアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、シアノアルキル基、アシルアルキル基、アシルアミノアルキル基、低級アルケニル基、ヒドロキシアルケニル基、アルコキシアルケニル基、保護基を有していてもよいカルボキシアルケニル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルケニル基、シアノアルケニル基、アシルアルケニル基、アシルアミノアルケニル基、低級アルキニル基、

ヒドロキシアルキニル基、アルコキシアルキニル基、保護基を有していてもよいカルボキシアルキニル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキニル基、シアノアルキニル基、アシルアルキニル基、式： $-W-S(O)_q-R^{10}$ （式中、 $R^{10}$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、 $W$ は、アルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基を、そして $q$ は、0～2の整数を意味する。）で示される基、アシルアミノアルキニル基、ヒドロキシアルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、保護基を有していてもよいカルボキシアルコキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルコキシ基、シアノアルコキシ基、アシルアルコキシ基、アシルアミノアルコキシ基、または式： $-V-S(O)_r-R^{11}$ （式中、 $R^{11}$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、 $r$ は、0～2の整数を、そして $V$ は、アルキレンオキシ基を意味する。）で示される基を意味する。

あるいは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの互いに隣り合う二つの置換基が一緒になって、それらが結合している炭素原子と共に、環を形成してもよく、その環は、環構成原子として、さらに、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれた少なくとも一の原子を有していてもよく、また置換基を有していてもよい。

$Y$ は、式： $-(CH_2)_t-(B)_m-(CH_2)_n-Z$ （式中、 $m$ は、0または1の数を、 $t$ 及び $n$ は、それぞれ、0から6までの整数を、 $B$ は、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、低級アルキニレン基、置換基を有していてもよいアリーレン基または置換基を有していてもよいヘテロアリーレン基を、そして $Z$ は、シアノ基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アシル基、アシルアルキル基または式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、置換基

を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルコキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルコキシ基、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノアルキル基、式： $-S(O)_s-(X)_u-R^{12}$ （式中、 $R^{12}$ は、水素原子、低級アルキル基またはシクロアルキル基を、 $X$ は、アルキレン基を、 $s$ は、0～2の整数を、そして $u$ は0または1の数を意味する。）で示される基、アミノアルキル基、シアノアルキル基、アシルアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基またはN位が低級アルキル基で置換されていてもよいアミジノ基を意味する。あるいは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、環を形成してもよく、その環は、環構成要素として、さらに、窒素原子、硫黄原子、酸素原子及び式： $\bigg\rangle NR^9$ （式中、 $R^9$ は、水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を意味する。）で示される基からなる群から選ばれた少なくとも一種を有していてもよく、また置換基を有していてもよい。）で示される基を意味する。）で示される基を意味する。

Dは、酸素原子または硫黄原子を意味する。

但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子であり、Yが、式： $-(CH_2)_t-Z$ （式中、 $t$ は、1～6の整数であり、かつZは、式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、無置換のアリール基、無置換のアリールアルキル基、無

置換のヘテロアリール基または無置換のヘテロアリールアルキル基であるか、あるいは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、員数が5または6である環を形成しており、かつその環内には、環構成原子として、さらに、酸素原子もしくは硫黄原子、または式： $\bigg\rangle NR^9$ （式中、 $R^9$ は、前記定義の通りである。）で示される基を有する。）で示される基である。）で示される基であり、かつDが、酸素原子である場合を除く。

2. 式(1)で表され、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子であり、Yが、式： $-(CH_2)_t-Z$ （式中、 $t$ は、1～6の整数であり、かつZは、式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基であるか、あるいは、 $R^7$ 及び $R^8$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、員数が5または6である環を形成しており、かつその環内に、環構成原子として、さらに、酸素原子もしくは硫黄原子、または式： $\bigg\rangle NR^9$ （式中、 $R^9$ は、前記定義の通りである。）で示される基を有していてもよい。〕で示される基である。）で示される基であり、かつDが、酸素原子である化合物及びその薬理学的に許容される塩以外のものである、請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

3.  $R^1$ 及び $R^2$ が、互いに同一または相異なり、それぞれ、低級アルキル基を意味するか、あるいは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、環を形成しており、その環は、さらに、窒素原子、硫黄原子及び酸素



原子からなる群から選ばれた少なくとも一の原子を有していてもよく、置換基を有していてもよい、である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

4.  $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であるか、あるいは、それらのうちの一方がメチル基であり、且つ他方が低級アルキル基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

5. Dが酸素原子である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

6. Dが硫黄原子である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

7.  $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、かつYが、式： $-(CH_2)_t-Z$ 〔式中、tは、1～3の整数であり、かつZは、式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前記定義の通りである。〕で示される基である。〕で示される基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

8.  $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの少なくとも一つが、保護基を有していてもよいカルボキシル基、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基、保護基を有していてもよいカルボキシアルケニル基または保護基を有していてもよいカルボキシアルキニル基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

9.  $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの少なくとも一つが、保護基を有していてもよいカルボキシル基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

10. Yが、式： $-(CH_2)_t-(B)_m-(CH_2)_n-Z$ 〔式中、B、m、n及びtは、前記定義の通りであり、そしてZは、式： $-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$

及び $R^8$ のうちの一方は、置換基としての水酸基を有するアリールアルキル基であり、かつ他方は前記定義の通りである。]で示される基である。}で示される基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

11.  $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、かつ $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ のうちの少なくとも一つが、保護基を有していてもよいカルボキシル基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

12.  $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、かつ $R^4$ が、保護基を有していてもよいカルボキシル基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

13.  $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^4$ が、保護基を有していてもよいカルボキシル基、または、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、かつ、Yが、式： $-(CH_2)_t-Z$

{式中、tは、2または3の数であり、そしてZは、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ は、水素原子またはメチル基であり、かつ $R^8$ は、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基である。]}で示される基である。}で示される基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

14.  $R^1$ 及び $R^2$ が、共にメチル基であり、 $R^4$ が、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシアルキル基であり、かつ、Yが、式： $-(CH_2)_y-Z$  {式中、Zは、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$ は、水素原子またはメチル基であり、かつ $R^8$ は、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基である。]}で示される基である。}で示される基である請求項1記載のアクリドン系化合物また

はその薬理学的に許容される塩。

15.  $R^1$  及び  $R^2$  が、共にメチル基であり、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^6$  が、それぞれ水素原子であり、 $R^4$  が、保護基を有していてもよく、また置換基を有していてもよいカルボキシメチル基であり、かつ、 $Y$  が、式： $-(CH_2)_3-Z$  (式中、 $Z$  は、式： $-NR^7R^8$  [式中、 $R^7$  は、水素原子またはメチル基であり、かつ  $R^8$  は、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基である。] で示される基である。) で示される基である請求項1記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

16. 請求項1に記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩をその有効成分として含む、IgEレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合の阻害剤。

17. 請求項1に記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩をその有効成分として含む、IgEレセプター $\gamma$ 鎖と72 kDaのタイロシンキナーゼとの結合に対する阻害作用が有効な疾患の予防、治療剤。

18. 請求項1に記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩をその有効成分として含む、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防、治療剤。

19. 請求項1に記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩をその有効成分として含む、アレルギー性疾患の予防、治療剤。

20. 請求項1に記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩をその有効成分として含む、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、枯草熱、消化管アレルギー、食品アレルギーまたは喘息の予防、治療剤。

21. 抗アレルギー作用が有効な疾患の予防または治療に有効な量の、請求項1に記載のアクリドン系化合物またはその薬理学的に許容される塩と、製剤用担体からなる医薬組成物。

22. その予防または治療に有効な量の請求項1に記載のアクリドン系化合物

またはその薬理学的に許容される塩を、患者に投与することからなる、抗アレルギー作用が有効な疾患の予防、治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02880

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D219/14, 219/06, 401/12, 405/06, 405/12, A61K31/645, 31/44, 31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D219/14, 219/06, 401/12, 405/06, 405/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 60-136567, A (Warnar-Lambert Co.), July 20, 1985 (20. 07. 85) & EP, 145226, A & US, 4626540, A	1 - 21
A	EP, 471516, A (Imperial Chemical Industries PLC), February 19, 1992 (19. 02. 92) & AU, 8142291, A	1 - 21
A	US, 4711889, A (Hoffmann-La Roche Inc.), December 8, 1987 (08. 12. 87) (Family: none)	1 - 21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 28, 1996 (28. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

December 10, 1996 (10. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02880

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 22 pertains to methods for treatment of the human body  
by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07D219/14, 219/06, 401/12, 405/06, 405/12,  
A61K31/645, 31/44, 31/47

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07D219/14, 219/06, 401/12, 405/06, 405/12,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 60-136567, A (ワーナー・ランパート・コンパニー) 20. 7月. 1985 (20. 07. 85) & EP, 145226, A&US, 46 26540, A	1-21
A	EP, 471516, A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIE S PLC) 19. 2月. 1992 (19. 02. 92) & AU, 8142291, A	1-21
A	US, 4711889, A (Hoffmann-La Roche inc.) 8. 1 2月. 1987 (08. 12. 87) (ファミリーなし)	1-21

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 11. 96

国際調査報告の発送日

10.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4C

7019

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

人の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。